CARLOS AUGUSTO DE OLIVEIRA BOTELHO

INVESTIGAÇÃO SOBRE A INCIDÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES

atendidas pelo programa de proteção à gestante de Goiás (2003-2016)

Ano 2023

CARLOS AUGUSTO DE OLIVEIRA BOTELHO

INVESTIGAÇÃO SOBRE A INCIDÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES

atendidas pelo programa de proteção à gestante de Goiás (2003-2016)

Ano 2023

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Luiza Alves Batista
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

DECLARAÇÃO DO AUTOR

O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declara que participou ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certifica que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

A uma parte de mim, que sem sombra de dúvidas, e bem melhor que eu Maria Aparecida, sobretudo, sempre presente ao meu lado, incentivando-me e apoiando- me, por todas as horas de trabalho, de paciência e de compreensão durante todo esse tempo de vida e de pesquisa, por ter sonhado comigo todos os sonhos, e ainda mais, por ter me ajudado a transformá-los em realidade.

Aos meus pais: Maria Rodrigues e Onofre Borges, sou, e serei eternamente grato por terem me dado à oportunidade de existir. Eu tenho muito orgulho de ser filho de vocês e muita admiração pelos pais que tenho. Obrigado por tudo.

Aos meus filhos pela cumplicidade, compreensão, amizade, respeito e por oportunizar fazer de ser parte de suas vidas.

As gestantes e aos neonatos deste país imenso em território e desigualdades.

Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.

Ayrton Senna

AGRADECIMENTOS

"COMO O NÃO SABES AINDA

"Agradecer é mistério"

Fernando Pessoa Quadras ao Gosto Popular

Uma tese de doutorado não se caracteriza apenas como produto de um trabalho realizado em um ambiente fechado. Os fatores externos podem e devem ser tão importantes para o desenvolvimento do trabalho acadêmico quanto o esforço pessoal.

Agradeço a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, participaram e ajudaram a criar esses fatores internos e externos para a realização deste trabalho.

Agradeço:

Ao Grande Criador, por ter me dado esta oportunidade.

- A minha Esposa Maria Aparecida e aos Filhos José Augusto, Luciana e Carlos Jr. Pela compreensão, pelo incentivo e pela esperança.
- Ao Professor Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, que mesmo sendo um pesquisador, professor e médico com incontáveis responsabilidades se dispôs a dedicar parte do seu valioso tempo a orientar-me, incentivar-me, motivar-me neste trabalho.
- Ao Professores Dr. Benigno Alberto Rocha, incentivador, colaborador, colega de serviço e grande irmão e amigo.
- A **UFMS, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**, por criar e manter a pós- graduação (Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, e por ter me recebido de forma maravilhosa.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho apresenta os resultado de um estudo que examinou a prevalência de sífilis entre gestantes no estado de Goiás, Brasil. O programa de proteção a gestantes (PEPG) foi implementado gradativamente por regiões a partir de 2003, e teve uma excelente cobertura de 67,17% entre as mulheres grávidas esperadas pelo Ministério da Saúde. os resultados de uma pesquisa sobre a prevalência de sífilis em gestantes no estado de Goiás, Brasil. Foi comparado com o estudo nacional de Domingues et al, realizado de 2011 a 2012, que encontrou uma prevalência de 1,02% na região Centro-Oeste do Brasil. O estudo atual encontrou uma prevalência de 0,80% em Goiás, próxima da média do país. Os resultados mostraram uma tendência crescente na prevalência de sífilis na população estudada, e o presente estudo permitiu detectar um número maior de casos do que o sistema de vigilância do estado de Goiás. A triagem no pré-natal e o acompanhamento da criança após o nascimento são estratégias importantes para diminuir a prevalência de agravos e complicações, melhorando a saúde materno-infantil. Encontrou-se uma prevalência de 0,80% em Goiás, próxima da média do país. Houve um aumento da prevalência da sífilis na população estudada, com um número mais elevado de casos de sífilis detectados em relação ao sistema de vigilância. O Ministério da Saúde recomenda o acompanhamento médico do pré-natal desde o início da gravidez com pelo menos seis consultas para realização de exames de triagem, incluindo sífilis. O CDC dos EUA recomenda o atendimento precoce para todas as pessoas com diagnóstico de DST, incluindo sífilis, e seus parceiros sexuais para interromper a cadeia de transmissão.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIA	Central Intelligence Agency
Datasus	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
DST	Doença Sexualmente Transmitida
EIA	Enzimaimunoensaio
Elisa	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPI-SUS	Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada de SistemaÚnico de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
Fc	Fixação de Complemento
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FTA-ABS	Fluorecent Treponemal Antibody-absorption
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Human T-lymphotrophic Virus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IPED	Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos
IST	Sexually Transmitted Infection
LC	Limite de Confiança
MIF	Microimunofluorescência indireta
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEPG	Programa Estadual de Proteção a Gestante
PF	Papel Filtro
PHPN	Programa de Humanização do Pré Natal
RPR	Reagina Plasmática Rápida
RN	Recém Nascido
SC	Sífilis Congênita
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SINAM	Sistema Nacional de Atendimento Médico
SES	Secretaria Estadual de Saúde
Sinasc	Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos

SISPRENATAL	Sistema de Acompanhamento de Gestantes
SUS	Sistema Único de Saúde
MHA-TP	*Treponema Pallidum* Hemaglutination Assay
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory

RESUMO

A sífilis tem representado um grande desafio à saúde pública no Brasil pela sua elevada prevalência e graves sequelas perinatais. Este trabalho buscou conhecer a prevalência dessa infecção e a ocorrência de abortos espontâneos, por faixa etária e distribuição espacial no Estado de Goiás. Este é um estudo ecológico e retrospectivo, compreendendo série histórica de mulheres grávidas triadas pelo Programa de Proteção à Gestante no estado de Goiás nos anos de 2003 a 2016. Dentre os quais r a s t r e a d a s 879.831, No cruzamento de dados entre as que declararam ou não aborto com relação à faixa etária, foi observado que houve mais abortamento naquelas com 30 anos ou mais de idade, sendo estatisticamente significativa ($p<0,05$). Já quanto ao tipo de parto e o trimestre de gestação não houve um padrão, apesar de todas as diferenças serem significantes. Este resultado fica mais evidente a partir do cálculo do Odds Ratio, que demonstrou uma associação estatisticamente significante ($p<0,005$) entre declaração de aborto e diagnóstico de sífilis em quase todos os anos; essa associação foi diminuindo ao longo dos anos, e por isso deverá ser objeto de novos estudos para melhor compreender as razões dessa tendência de queda na citada associação. No período estudado, eram esperados pelo Ministério da Saúde 1.308.411 mulheres grávidas no estado de Goiás, sendo que o programa foi implantado gradativamente por regiões, iniciou-se já no final de 2003, nesse ano ficando com uma baixa cobertura. Sendo um programa publico, deve-se também considerar as pacientes particulares e de convênios, chegando a 25%; 879.871 (67,17%) participaram do PEPG, tido como excelente. Destas, 821.735 (93,40%) foram validados para este trabalho, das quais 112.260 (13,66%) relataram ter um ou mais abortos. Observou-se uma tendência de aumento da sífilis em gestantes atendidas pelo PEPG.

PALAVRAS - CHAVE: Gestante, Pré-natal, Sangue Seco em Papel filtro, Sífilis, Morbimortalidade, Brasil.

ABSTRACT

Syphilis has represented a major challenge to public health in Brazil by their high prevalence and severe perinatal sequelae. This study aimed to determine the prevalence of infection and the occurrence of spontaneous abortions, by age group and space distribution in the state of Goiás. This is an ecological and retrospective study, including historical series of pregnant women screened by Pregnant Protection Program in the state of Goiás in the years 2003-2016. Were screened 879 831, At the crossing of data between those have declared or not abortion with respect to age, it was observed that there were more abortions in those aged 30 or over, being statistically significant ($p < 0.05$). As for the delivery type and the trimester of pregnancy there was not a standard, despite all the differences being significant. This result is most evident from calculation of the odds ratio, that demonstrated a statistically significant association ($p < 0.005$) between abortion declaration and diagnosis of syphilis in almost every year; this association has been decreasing over the years, and this should be the subject of further studies to a better understanding the reasons for the downward trend in the mentioned association During the study period, they were expected by the Ministry of Health 1,308,411 pregnant women in the state of Goiás, and the program was implemented gradually by region, was initiated the end of 2003, in that year getting on with a low coverage. Being a public program, one must also consider the particular and covenants patients, reaching 25%; 879,871 (67.17%) participated in the PEPG, considered excellent. Of these, 821,735 (93.40%) were validated for this work, of which 112,260 (13.66%) reported having one or more abortions. There was a trend of an increase of syphilis in pregnant women attended by PEPG.

KEYWORDS: Pregnant, Prenatal, Dry Blood on Paper filter, Syphilis, Morbidity and Mortality, Brazil.

INTRODUÇÃO

Em extensão territorial, o Brasil é o quinto maior país do mundo e o mais extenso da América do Sul e da América Latina. Sua área territorial é 8.51 milhões de km^2, equivalente a 47% do território sul-americano, incluindo 55.455 km² de água. A sua população de cerca de 205 milhões de habitantes está dispersa em 5.570 municípios, sendo uma das nações mais multiculturais e etnicamente diversas, em decorrência da forte imigração oriunda de variados locais do mundo (IBGE, 2015; USA-CIA 2015).

Sendo um país continental, possui áreas metropolitanas com densidade populacional muito elevada, mas também tem extensas regiões de pântano e florestas imensas, como a amazônica, que é a maior do mundo (IBGE, 1998).

Mesmo com a atual evolução, existe um contraste entre a facilidade de acesso a serviços de saúde nos grandes centros e a dificuldade em áreas distantes como as florestas, caatingas e pantanal (IBGE 1998). Essas diferenças entre as diversas regiões do Brasil, com a Região Sul sendo mais desenvolvida que a Norte, também são vistas dentro dessas regiões.

O Ministério da Saúde brasileiro recomenda a realização de, no mínimo, seis consultas de pré-natal, sendo, preferencialmente, uma no primeiro trimestre, duas no segundo e três no terceiro trimestre da gestação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

No entanto, as dificuldades no acesso adequado e oportuno aos serviços de saúde torna o alcance dessa meta muito difícil. Na tentativa de superar essas barreiras, uma inovação tecnológica foi proposta no Estado de Mato Grosso do Sul, localizado na Região Centro-Oeste do Brasil, tendo fronteiras com o Paraguai e a Bolívia. Neste estado, foi implantada, de forma inovadora, a técnica da coleta de sangue em papel filtro para realizar a triagem pré-natal em larga escala e em tempo hábil, permitindo, assim, o diagnóstico precoce e a instituição de ações preventivas para impedir a ocorrência de infecções congênitas. Foi estruturado um Programa de Proteção à Gestante, por meio do qual são realizados 13 exames que diagnosticam entre outros agravos a doença de Chagas, hepatite B, hepatite C, HTLV 1 e 2 , rubéola, HIV, sífilis e toxoplasmose durante a gravidez. O uso do papel filtro possibilitou que mulheres grávidas pertencentes a grupos populacionais mais afastados dos centros urbanos, que habitavam localidades de difícil acesso, como os indígenas, os moradores do Pantanal e em comunidades afro- descentes pudessem realizar os exames acima descritos.

O ponto de partida foi a instalação do laboratório da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, com a idealização, no final da década de1990, de um programa que usasse como material biológico para a

triagem das gestantes o sangue seco coletado em papel filtro (BOTELHO, TOMAZ, CUNHA, BOTELHO M. A. O, BOTELHO L. O, ASSIS, ET al. 2008). No final de 2002, o programa foi criado em Mato Grosso do Sul, e logo no ano seguinte estava sendo implantado no Estado de Goiás (SAAB, TOMAZ, 2015) e, posteriormente no Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Sergipe, Alagoas e o Distrito Federal entre outros.

REVISÃO DA LITERATURA

HISTÓRIA DA SÍFILIS

Há séculos que a humanidade tem a sífilis como um grande desafio para a saúde pública. Esta doença tornou-se conhecida na Europa no final do século XV, e sua rápida disseminação por todo o continente transformou-a em uma das principais pragas mundiais. Mesmo com todo desenvolvimento e evolução da humanidade ela se mantém como um problema de saúde pública até os dias atuais. É uma doença infecciosa crônica, rica em acometimentos da pele e das mucosas, por isso fortemente associada à dermatologia, porém acomete praticamente todos os órgão e sistemas. No início do século passado foi criado o periódico científico Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia, o qual tinha como objetivo compartilhar resultados de pesquisas e observações clínicas sobre doenças com manifestações dermatológicas PELLEGINI, 2008).

Um dos primeiros relatos da doença tem registro na China e data do ano de 2.600 A.C. nos escritos do período Huang-ti, no qual consta o registro de "yin-shih", uma ferida resultante de relação sexual (PELLEGINI, 2008).

Durante a Idade Média e o Renascimento, o termo peste foi utilizado genericamente para indicar toda epidemia com altas taxas de mortalidade. Em 1377, no Porto de Ragusa, atualmente denominado Dubrovnik, na Croácia, foi instituído o isolamento por 30 dias para navios que procedessem de áreas suspeitas ou com pestes. Este período se estendia para 40 dias para viajantes que chegavam por terra. Assim surgiu o termo quarentena, derivado da palavra italiana "quaranta", que significa quarenta. Em 1423, foi construído na cidade de Veneza o primeiro "lazaretto", uma estação de quarentena, numa ilha próxima à cidade, onde permaneciam as pessoas oriundas de locais afetados com "pestes" (GENSINIA, YACOUUB, CONTIA, 2004).

No ano de 1546 o médico italiano *Girolamo Fracastoro* publicou seu trabalho De *contagione contagiosis morbis curatione* (sobre o contágio e as doenças contagiosas e sua cura), no qual definiu o contágio como sendo um tipo de infecção que passava de um indivíduo para outro, por intermédio de seres vivos que se reproduziam, os quais denominou *seminaria contagionum* (sementes de contágio). Além de definir a causa das doenças, descreveu seus modos de transmissão, por contato direto, por intermédio de fômites ou à distância (FERREIRA, 2008).

O aspecto fundamental da teoria de Fracastoro foi o de identificar um princípio, uma causa que fosse a origem da epidemia, ao invés de pensá-la com base no desequilíbrio de uma constituição a um só tempo atmosférico e corporal (CZERESNIA, 1997). Suas observações e seus estudos levaram ao entendimento de grande parte do problema em

relação às doenças infectocontagiosas e suas causas (FERREIRA, 2008).

O nome Sífilis foi tirado do poema épico de três livros escrito em 1530 por Fracastoro: '*Syphilis sive morbus gallicus ("Sífilis ou a Doença Francesa"), sobre um pastor chamado* Syphilis. O poema sugere que o uso de mercúrio e guaiaco serviriam de cura para a doença (FERREIRA, 2008).

Fracastoro começou a escrever um poema por volta de 1510, concluiu uma primeira versão do seu manuscrito em 1525 e publicou a versão final em 1530 (IOMMI ECHEVERRÍA). O poema contém 1300 versos hexamétricos, intitulado "Syphilis Sive Morbus Gallicus" (FERREIRA, 2008). A obra foi dedicada ao Cardeal Pietro Bembo e é composta por três livros (CZERESNIA, 1997). No primeiro livro escreveu sobre a origem da doença, descreveu como ela atingiu Nápoles e, dali se espalhou pela Europa e pelo Oriente; seus sintomas e lesões (FERREIRA, 2008).

Suas teorias continuaram influentes por quase três séculos antes de serem substituídas pela teoria dos germes (FERREIRA, 2010).

Era preocupante o crescimento da endemia sifilítica no século XIX. Em contrapartida a medicina se desenvolvia, e a síntese das primeiras drogas tornava-se realidade (FERREIRA, 2010).

Durante os anos de 1960, o comportamento sexual e a pílula anticoncepcional foram circunstanciais no aumento do número de casos. No final dos anos 70, com o aparecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), houve um redimensionamento das infecções sexualmente transmissíveis. O papel da sífilis como fator facilitador na transmissão do vírus HIV ocasionaria novo interesse pela sífilis e a necessidade de estratégias para seu controle (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

Sinonímia atual: Lues, doença gálica, lues venérea, mal gálico, sifilose, doença britânica, mal venéreo, peste sexual (PARANÁ, 2016).

As infecções transmitidas de mãe para filho durante a gestação, o trabalho de parto, o nascimento e em alguns casos pelo leite materno são responsáveis pelo aumento da morbimortalidade do binômio mãe-filho, acarretando um sério problema de saúde pública. Existem condutas preventivas, profiláticas e terapêuticas eficazes, que, quando realizadas nos momentos certos, podem evitar a transmissão vertical e perinatal de vários patógenos (PARANÁ, 2016).

A palavra prevenção significa o ato ou feito de prevenir, precaução, cautela, disposição prévia. A palavra chave nos serviços de saúde pública nestas duas últimas décadas é sem dúvida "prevenção", e a mulher mais do que nunca é parte fundamental nesse processo, pois o pré e pós-natal se tornam momentos mais propícios a ações preventivas (PARANÁ, 2016).

Estudos vêm demonstrando sistematicamente que mulheres grávidas que frequentam serviços de atenção pré-natal apresentam menos doenças, seus filhos apresentam um melhor crescimento intrauterino e uma menor mortalidade perinatal e infantil (PARANÁ, 2016).

HISTÓRIA E IMPORTÂNCIA DA PENICILINA

A penicilina foi o primeiro antibiótico descrito na literatura na década de 1940 e ainda tem o seu papel na medicina moderna. O uso deste medicamento ampliou-se desde sua descrição e atualmente continua a ser a indicação de escolha para algumas doenças (GRUMACH, FERRONI , 2006).

Em 1875, o físico John Tyndall observou que a penicilina inibia o crescimento bacteriano limitando-se a expressar, de uma forma poética, que "o Penicillium é particularmente belo" (GRUMACH, FERRONI, 2006). Ernest Duchesne, em 1897, publicou um ensaio sobre o efeito do *Penicillium glaucum* sobre as bactérias (GRUMACH, FERRONI , 2006).

Alexander Fleming, formado em Medicina em 1906, pela Universidade de Londres, começou a pesquisar substâncias com potencial bactericida que não fossem tóxicas ao organismo humano. Durante a Primeira Guerra mundial foi médico militar nas frentes de batalha da França, impressionando-se com a grande mortalidade causada pelas feridas de arma de fogo que resultavam em gangrena gasosa. Finalizada a guerra, buscou um novo antisséptico que evitasse a agonia provocada pelas infecções durante a guerra (FERREIRA, PAES, 2008).

Fleming publicou os resultados de seus estudos no British Journal of Experimental Pathology em 1929, mas não obteve reconhecimento nem recursos financeiros para aperfeiçoar o produto durante os anos seguintes. Ele não patenteou sua descoberta, pois achava que assim seria mais fácil a difusão de um produto necessário para o tratamento das numerosas infecções que castigavam a população (FLEMING, 1929).

Alexander Fleming morreu em 1955 de um ataque cardíaco. Foi enterrado como herói nacional na cripta da Catedral de São Paulo, em Londres (SARACENI, 2005).

Devido às dificuldades de se produzir penicilina em quantidade suficiente para ser usada no tratamento de pacientes, inicialmente, a descoberta de Fleming não despertou maior interesse na comunidade científica. Foi somente com a eclosão da Segunda Guerra Mundial, em 1939, que dois cientistas, Howard Florey e Ernst Chain, retomaram as pesquisas e conseguiram produzir penicilina com fins terapêuticos em escala industrial. Assim, estava inaugurada uma nova era para a medicina - a era dos antibióticos. Por suas pesquisas, Fleming, Florey e Chain receberam, em 1945, o Prêmio Nobel de Medicina

(MARCUS, KOLLAN, BREMER, HAMOUDA).

O advento da penicilina assinalou inúmeras possibilidades para o tratamento de doenças infecciosas em todo o mundo. As penicilinas passaram a representar uma opção terapêutica no tratamento e na prevenção de diferentes processos infecciosos e de suas complicações. Constituem antibióticos de elevada eficácia e, atualmente, de baixo custo, sendo opção definida nas infecções por *Streptotoccus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* que se mantêm sensíveis a estes antibióticos, na sífilis (neurossífilis, sífilis congênita, sífilis na gestação, em associação ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), nas profilaxias primária e secundária da febre reumática e na glomerulonefrite pósestreptocócica (SARACENI, 2005).

Em meados do século XIX, sabia-se que medidas sanitárias, adotadas previamente a procedimentos cirúrgicos e obstétricos, eram capazes de reduzir significativamente as infecções pós-operatórias. Os exemplos mais claros disso foram a adoção da lavagem das mãos por Semmelweis e a esterilização, introduzida por Joseph Lister nesta mesma época, por meio de uma solução de fenol (ácido carbólico) (SÁNCHEZ, WENDEL , 1998).

Entretanto, o uso indiscriminado de antibióticos para tratamento de infecções para a qual estes não estão recomendados (doenças virais e fúngicas, por exemplo), trouxe uma nova questão, ainda presente nos dias de hoje: a resistência bacteriana a antibióticos devido à seleção das cepas mais resistentes, levando a um aumento na quantidade de infecções nosocomiais, em especial aquelas promovidas pelo *Staphylococcus aureus* (CROFT, TERZULLI, 2007).

Mesmo assim, algumas substâncias similares à penicilina, como a benzilpenicilina benzatina, são utilizadas no tratamento de infecções estreptocócicas (SPINA, 2008) e sifilíticas (FRENCH, 2007).

SÍFILIS

Definição e Classificação

É uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Pode apresentar várias manifestações clínicas e diferentes estágios (sífilis primária, secundária, latente e terciária). Nos estágios primário e secundário da infecção, a possibilidade de transmissão é maior (AVELLEIRA, BOTTINO 2006).

Epidemiologia

A (OMS) Organização Mundial da Saúde estima em 340 milhões o número de casos novos de IST curáveis (sífilis, gonorreia, clamídia, tricomoníase). Os dados da prevalência nos trópicos mostram que a sífilis, conforme a região é a segunda ou terceira

causa de úlcera genital (outras são o cancro mole e herpes genital) (GOH, 2005). Houve recrudescimento da sífilis na Irlanda, Alemanha (MARCUS, 2005), e cidades americanas, como San Francisco e Los Angeles, em grupos com comportamento de risco, como homens que fazem sexo com homens (HSH) e profissionais do sexo (DILLEY, KLAUSNER, McFARLAND, KELLOGG, , KOHN, WONG 2002).

Etiologia

A sífilis é causada por uma bactéria chamada *Treponema pallidum*, gênero Treponema, da família dos Treponemataceae, que inclui ainda dois outros gêneros: *Leptospira e Borrelia*. O gênero possui quatro espécies patogênicas e pelo menos seis não patogênicas. As patogênicas são o *Treponema pallidum* subsp pallidum, causador da sífilis, o *Treponema carateum*, responsável pela pinta, e o *Treponema pertenue*, agente da bouba ou framboesia. O bejel ou sífilis endêmica é atribuído à variante *T. pallidum* subsp endemicum. O *T. pallidum* tem forma de espiral (10 a 20 voltas), com cerca de 5-20µm de comprimento e apenas 0,1 a 0,2µm de espessura. Não possui membrana celular e é protegido por um envelope externo com três camadas ricas em moléculas de ácido N-acetil murâmico e N-acetil glucosamina. Apresenta flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria e encontram-se junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal. Move-se por rotação do corpo em volta desses filamentos (SINGH, ROMANOWSKI 1999).

O *T. pallidum* não é cultivável e é patógeno exclusivo do ser humano, apesar de, quando inoculado, causar infecções experimentais em macacos e ratos. É destruído pelo calor e falta de umidade, não resistindo muito tempo fora do seu ambiente (26 horas). Divide-se transversalmente a cada 30 horas. A pequena diferença de densidade entre o corpo e a parede do *T. pallidum* faz com que seja prejudicada sua visualização à luz direta no microscópio. Cora-se fracamente; daí o nome pálido, do latim *pallidum* (BELDA JUNIOR, SHIRATSU, PINTO, 2009,).

O genoma do *T. pallidum subsp pallidum* foi sequenciado. É um cromossoma circular de 1138006bp (bases de pares) e com 1041ORFs (fase de leitura aberta/open reading frame). É limitada a capacidade de biossíntese, e por isso, prefere locais com baixo teor de oxigênio e apresenta poucos componentes proteicos em sua parede externa (SINGH, ROMANOWSKI 1999).

Patogenia

A penetração do treponema é realizada por pequenas abrasões decorrentes da relação sexual. Logo após, o treponema atinge o sistema linfático regional e, por disseminação hematogênica, outras partes do corpo. A resposta da defesa local resulta em erosão e exulceração no ponto de inoculação, enquanto a disseminação sistêmica resulta

na produção de complexos imunes circulantes que podem depositar-se em qualquer órgão (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

Entretanto, segundo os mesmos autores, a imunidade humoral não tem capacidade de proteção. A imunidade celular é mais tardia, permitindo ao *T. pallidum* multiplicar e sobreviver por longos períodos.

Transmissão

A sífilis pode ser transmitida de uma pessoa para outra por via sexual, (sífilis adquirida), quando desprotegidas (sem preservativos), e verticalmente (sífilis congênita) durante a gestação e o parto, pela placenta da mãe para o feto. O contato com as lesões contagiantes (cancro duro e lesões secundárias) pelos órgãos genitais é responsável por 95% dos casos de sífilis. Outras formas de transmissão mais raras e com menor interesse epidemiológico são por via indireta (objetos contaminados, tatuagem) e por transfusão sanguínea, sendo esta última muito raro atualmente, em razão das medidas de controle do sangue doado. O risco de contágio varia de 10% a 60% conforme a maioria dos autores (DILLEY, KLAUSNER, McFARLAND, KELLOGG, KOHN, WONG, 2002).

Clínica

A história natural da doença mostra evolução que alterna períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas (sífilis primária, secundária e terciária) e períodos de latência (sífilis latente). A sífilis divide-se ainda em sífilis recente, nos casos em que o diagnóstico é feito em até um ano depois da infecção, e sífilis tardia, quando o diagnóstico é realizado após um ano (BRASIL, 2005).

SÍFILIS CONGÊNITA

A sífilis congênita é o resultado da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante infectada não tratada ou inadequadamente tratada para o concepto por via transplacentária (transmissão vertical). A infecção do embrião pode ocorrer em qualquer fase gestacional ou estágio da doença materna. Os principais fatores que determinam a probabilidade de contaminação são o estágio da sífilis na mãe e a duração da exposição do feto no útero. Portanto, a infecção será maior nas fases iniciais da doença, quando há mais espiroquetas na circulação. A taxa de transmissão é de 70-100% nas fases primária e secundária, 40% na fase latente recente e 10% na latente tardia (BRASIL, 2005).

A contaminação do feto pode ocasionar abortamento, óbito fetal e morte neonatal em 40% dos conceptos infectados ou o nascimento de crianças com sífilis. Aproximadamente 50% das crianças infectadas estão assintomáticas ao nascimento. Há possibilidade de transmissão direta do *T. pallidum* pelo contato do recém-nato com lesões genitais maternas

no canal de parto. O diagnóstico da sífilis congênita depende da combinação dos critérios clínicos, sorológicos, radiográficos e da microscopia direta. Entretanto, o MS normatizou a definição sobre caso (Quadro 1).

- Caso confirmado: quando o T. pallidum ou seu material genético é contatado fisicamente em amostras de lesões, líquido aminiótico, cordão umbilical ou de tecidos oriundos da necropsia.
- Caso Presuntivo: quando pelo menos um dos seguintes parâmetros está presente:

1. – Recém nascido ou criança cuja mãe contaminada não tenha sido tratada ou o foi de forma inadequada.
2. - RN ou criança exibindo teste treponêmico positivo e algumas das seguintes alterações: evidência de sífilis congênita ao exame físico; alterações radiológicas; (VDRL) Venereal Disease Research Laboratory, positivo no líquor; elevado conteúdo de proteínas ou leucocitose no líquor, na ausência de outras causas; IgM positivo para lues.
3. – Natimorto sifilítico – morte fetal ocorrida em gestação de mais de 20 semanas ou feto com peso inferior a 500g, nascido de mãe com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada.

Quadro 1: Definições de caso de sífilis congênita

Fonte: Diretrizes para o controle da sífilis congênita. Brasília MS/PN de DST/Aids, 2005

Quando a sífilis se manifesta antes dos dois primeiros anos de vida, é chamada sífilis congênita precoce e, após os dois anos, de sífilis congênita tardia. As lesões cutaneomucosas da sífilis congênita precoce podem estar presentes desde o nascimento, e as mais comuns são exantema macular na face e extremidades, lesões bolhosas, condiloma latum, fissuras periorais e anais. A mucosa nasal apresenta rinite mucossanguinolenta. Nos outros órgãos observa-se hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, osteocondrite, periostite ou osteíte, anemia, hidropsia fetal. Na sífilis congênita tardia as lesões são irreversíveis, e as que mais se destacam são a fronte olímpica, palato em ogiva, rágades periorais, tíbia em sabre, dentes de Hutchinson e molares em formato de amora. E ainda ceratite, surdez e retardo mental. Em todos os recém-nascidos que se enquadrem na definição de caso recomenda-se realizar exame do líquor. Radiografias de ossos longos são importantes porque existem casos de RN infectados assintomáticos cuja única alteração é o achado radiográfico (BRASIL, 2005).

Sintomatologia

Os sinais e sintomas da sífilis em adultos podem ser divididos em etapas:

Estágio primário

A Sífilis Primária se caracteriza por lesões específicas, o cancro duro ou protossifiloma, que surge no local da inoculação em média três semanas após a infecção.

Inicialmente é uma pápula de cor rósea, que evolui para um vermelho mais intenso e exulcera. Em geral o cancro é único, indolor, praticamente sem manifestações inflamatórias perilesionais, bordas induradas, que descem suavemente até um fundo liso e limpo, recoberto por material seroso.

Após uma ou duas semanas aparece uma reação ganglionar regional múltipla e bilateral, não supurativa, de nódulos duros e indolores (Figura 2).

Figura – 2 Estágio primário

Em 90% a 95% dos casos, as lesões estão localizadas na região genital. No homem é mais comum no sulco balanoprepucial, prepúcio, meato uretral ou mais raramente intra-uretral.

Na mulher é mais frequente nos pequenos lábios, parede vaginal e colo uterino. Assintomático, muitas vezes não é referido. As localizações extragenitais mais comuns são a região anal, boca, língua, região mamária e quirodáctilos. O cancro regride espontaneamente em período que varia de quatro a cinco semanas sem deixar cicatriz. (AZULAY, 2004).

A ausência de lesão primária geralmente decorria de transfusões com sangue infectado (sífilis decapitada). O chamado cancro misto de Rollet é o resultado da infecção conjunta com o *Haemophilus ducreyi* (cancro mole) (AZULAY, 2004).

O Ministério da Saúde (MS) preconiza nos locais em que não haja possibilidades de diagnóstico laboratorial, uma abordagem sindrômica das lesões ulceradas com o tratamento simultâneo das possibilidades diagnósticas (BRASIL, 1999).

Estágio secundário

Após período de latência que pode durar de seis a oito semanas, a doença entrará novamente em atividade. O acometimento afetará a pele e os órgãos internos correspondendo à disseminação do *T. pallidum* por todo o corpo (AZULAY, 2004).

Na pele, as lesões (sifílides) ocorrem por surtos e de forma simétrica. Podem apresentar-se sob a forma de máculas de cor eritematosa (roséola sifilítica) de duração efêmera. Novos surtos ocorrem com lesões papulosas eritêmato-acobreadas, arredondadas, de superfície plana, recobertas por discretas escamas mais intensas na periferia (colarete de Biett). O acometimento das regiões palmares e plantares é bem característico. Algumas vezes a descamação é intensa, atribuindo aspecto psorisiforme às lesões. Na face, as pápulas tendem a agrupar-se em volta do nariz e da boca, simulando dermatite seborréica. Nos negros, as lesões faciais fazem configurações anulares e circinações (sifílides elegantes). Na região inguinocrural, as pápulas sujeitas ao atrito e à umidade podem tornar-se vegetantes e maceradas, sendo ricas em treponemas e altamente contagiosas (condiloma plano). Na mucosa oral, lesões vegetantes de cor esbranquiçada sobre base erosada constituem as placas mucosas, também contagiosas (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

Figura - 3 Estágio secundário

Em alguns pacientes surge alopecia difusa, acentuada na região temporoparietal e occipital (alopecia em clareira). Pode ocorrer ainda perda dos cílios e porção final das sobrancelhas. Mais raramente nessa fase são descritas lesões pustulosas, foliculares e liquenóides (BELDA JUNIOR, SHIRATSU, PINTO, 2009).

O secundarismo é acompanhado de poliadenomegalia generalizada. A sintomatologia geral é discreta e incaracterística: mal-estar, astenia, anorexia, febre baixa, cefaleia, meningismo, artralgias, mialgias, periostite, faringite, rouquidão, hepatoesplenomegalia, síndrome nefrótica, glomerulonefrite, neurite do auditivo, iridociclite.

A presença de lesões pápulo-pustulosas que evoluem rapidamente para necrose e ulceração, apresentando muitas vezes crostas com aspecto osteriforme ou rupióide, acompanhadas de sintomatologia geral intensa, representa uma variante descrita como sífilis maligna precoce.

A fase secundária evolui no primeiro e segundo ano da doença com novos surtos que regridem espontaneamente, entremeados por períodos de latência cada vez mais duradouros. Por fim, os surtos desaparecem, e um grande período de latência se estabelece. Os estudos que acompanharam a evolução natural da sífilis mostraram que um terço dos pacientes obtém a cura clínica e sorológica, outro terço evoluirá sem sintomatologia, mas mantendo as provas sorológicas não treponêmicas positivas. E, num último grupo, a doença voltaria a se manifestar (sífilis terciária) (ZETOLA, KLAUSSNER, 2007).

Estágio terciário

Ospacientes nessa fase desenvolvem lesões localizadas envolvendo pele e

mucosas, sistema cardiovascular e nervoso. Em geral a característica das lesões terciárias é a formação de granulomas destrutivos (gomas) e ausência quase total de treponemas. Podem estar acometidos ainda ossos, músculos e fígado.

No tegumento, as lesões são nódulos, tubérculos, placas nódulo-ulceradas ou tuberocircinadas e gomas.
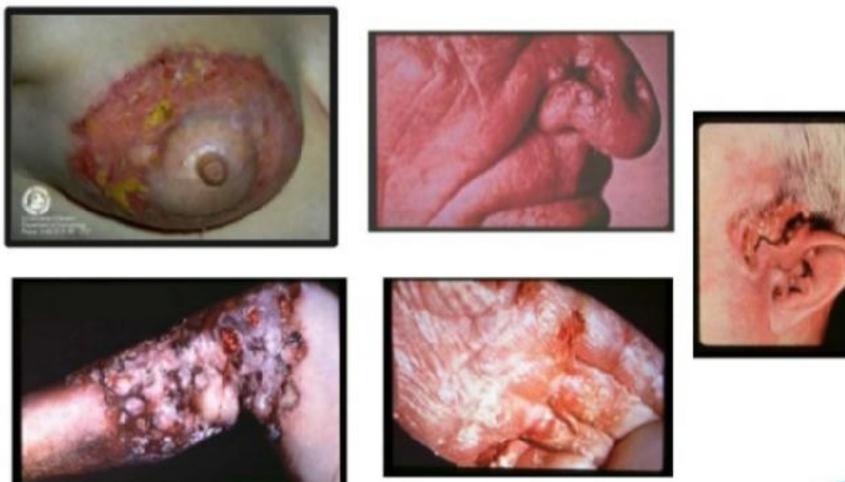
Figura – 4 Estágio terciário

As lesões são solitárias ou em pequeno número, assimétricas, endurecidas com pouca inflamação, bordas bem marcadas, policíclicas ou formando segmentos de círculos destrutivas, tendência à cura central com extensão periférica, formação de cicatrizes e hiperpigmentação nas bordas. Na língua, o acometimento é insidioso e indolor, com espessamento e endurecimento do órgão. Lesões gomosas podem invadir e perfurar o palato e destruir a base óssea do septo nasal. "Cancro *redux" é a presença de goma no local do cancro de inoculação, e "pseudocancro redux", uma goma solitária localizada no pênis* (BRASIL,, 1999).

SIFÍLIS CARDIOVASCULAR

Os sintomas geralmente se desenvolvem entre 10 a 30 anos após a infecção inicial. O acometimento cardiovascular mais comum é a aortite (70%), principalmente aorta ascendente, e na maioria dos casos é assintomática. As principais complicações da aortite são o aneurisma, a insuficiência da válvula aórtica e a estenose do óstio da coronária. O diagnóstico pode ser suspeitado pela radiografia de tórax evidenciando calcificações lineares na parede da aorta ascendente e dilatação (AZULAY, 2004).

NEUROSSÍFILIS

A invasão das meninges pelo treponema é precoce, de 12 a 18 meses após a infecção, mas desaparece em 70% dos casos sem tratamento. Quando a infecção persiste, estabelece o quadro de neurossífilis, que pode ser assintomática ou sintomática.

A neurossifilis assintomática é definida como a presença de anormalidades do LCR na ausência de sinais ou sintomas neurológicos. Poderá não se manifestar nunca, ou evoluir para uma das complicações neurológicas mais tardias do período terciário. As complicações mais precoces são as meningéias agudas, que podem acontecer no período secundário, principalmente em pacientes infectados pelo HIV, com a sintomatologia meningéia clássica. Nos quadros meningovasculares, a neurossífilis se apresenta como encefalite difusa com sinais focais, parecendo acidente vascular cerebral AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

Mais tardia é a neurossífilis parenquimatosa, que pode apresentar-se como uma paralisia geral progressiva ou progredir para a *tabes dorsalis.* E, por último, um quadro de neurossífilis gomosa com sintomatologia localizada e semelhante à dos tumores cerebrais ou medulares (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

ESTÁGIOS LATENTES E TARDIOS

O estágio latente começa quando todos os sintomas anteriormente presentes desaparecerem. Se o paciente não receber tratamento adequado, poderá continuar a ter sífilis por anos sem quaisquer sinais ou sintomas. A maioria das pessoas com sífilis não tratada não desenvolve a fase tardia da doença. No entanto, quando isso acontece, é muito grave e poderá ocorrer 10 a 30 anos após o início da infecção. Os sintomas da fase tardia incluem dificuldade em coordenar os movimentos musculares, paralisia, dormência, cegueira e demência. Nos estágios finais há danos da doença sobre os órgãos internos, podendo resultar em morte.

DIAGNÓSTICO

Os métodos utilizados para a confirmação de sífilis baseiam-se no achado do agente infeccioso nas lesões, e reações sorológicas, cuja positividade define o diagnóstico, mas um resultado negativo não o invalida (ROCKWELL, YOBS AR, 1964).

Exames diretos

Microscopia em campo escuro – o encontro do *Treponema pallidum* em campo escuro, obtido em material de lesões úmidas (pênfigo palmo plantar, cancros recentes, placas mucosas, condilomas planos etc.) define o diagnóstico. Nas lesões da mucosa

oral e genitália, a interpretação cuidadosa e por microscopista experiente é essencial, devido a presença de treponemas saprófitas, estando indicada apenas na presença de cancro e lesões mucocutâneas do secundarismo. Torna-se negativa habitualmente após a administração de penicilina (ROCKWELL, YOBS AR, 1964).

Imunofluorescência direta - exame de alta especificidade, praticamente elimina a possibilidade de erros de interpretação com treponemas saprófitas (BELDA JUNIOR, SHIRATSU, PINTO, 2009).

A impregnação pela prata é uma técnica alternativa usada para evidenciar a presença dos treponemas nas lesões (ROCKWELL, YOBS 1964).

Sorologias

Reações sorológicas não treponêmicas ou inespecíficas - detectam a presença de anticorpos induzidos pelo treponema. São testes de fácil execução e baixo custo, apresentando alta sensibilidade e baixa especificidade, o que origina frequentes reações falso-positivas (ROCKWELL, 1964).

Uma reação sorológica positiva no recém-nascido nem sempre significa doença, e os títulos referentes à transferência passiva de anticorpos através da placenta caem gradualmente ao redor do 3º ou 4º meses de vida. Na infecção congênita os títulos se elevam posteriormente, o que é significativo (ROCKWELL, YOBS 1964).

Neste grupo, os mais usados são as reações de floculação que incluem VDRL (Venereal Disease Research Laboratories) e RPR (Reagina Plasmática Rápida). O VDRL torna-se positivo 3 a 4 semanas após o surgimento do cancro. A reação fornece resultados quantitativos, permitindo o diagnóstico de infecção aguda, sendo útil na avaliação da eficácia do tratamento. É considerado como diagnóstico em títulos a partir de 1:16, e quando em títulos baixos (1:8) associado à clínica sugestiva, deve ser repetido após 2 a 3 meses, para verificar se houve ascensão, ou confirmá-lo pelo FTA-ABS (Fluorescente Treponemal Antibody-Absorption) (ROCKWELL, YOBS AR, 1964).

Reações falso-positivas transitórias podem ocorrer na malária, gravidez, tuberculose, mononucleose, varicela, leptospirose, hipergamaglobulinemia, doenças neoplásicas, sarampo e outras, enquanto reações falso-positivas permanentes podem ser vistas na hanseníase virchowiana, colagenoses e cirrose hepática, onde apresentam títulos baixos (inferiores a 1:8) e não tendem a ascender (ROCKWELL, YOBS AR, 1964).

Reações falso-negativas podem ocorrer na sífilis adquirida no terceiro trimestre de gravidez (que ainda não soro converteram) ou por fenômenos de zona (inibição da floculação por alta concentração de anticorpos séricos).

Reações sorológicas treponêmicas - são qualitativas, utilizam o *T. pallidum* ou seus extratos como antígenos, e identificam anticorpos antitreponêmicos específicos

(ROCKWELL, YOBS AR, 1964).

Os mais usados são: FTA-ABS e o MHA-TP (microhemaglutinação do *Treponema pallidum*). O FTA-ABS, quantifica IgG e IgM, não fazendo diferença entre a transferência passiva de anticorpos e infecção ativa, o que foi superado com o FTA-ABS IgM (que detecta a imunoglobulina específica para o *Treponema pallidum*, e se positivo, define o diagnóstico de sífilis congênita) e o EIA - IgM captura (positivo em criança, indica infecção ativa). Cerca de 20 a 40% dessas reações podem dar falso negativas ou falso-positivas em recém-nascidos pela presença do fator reumatoide. Reação de alta sensibilidade e especificidade, torna-se precocemente positiva, sendo excepcional o resultado falso-positivo. Seus títulos permanecem após a cura, e em algumas situações retratam apenas infecção pregressa. Em alguns casos de sífilis primária tratados precocemente, o FTA-ABS nunca se torna positivo ou negativa-se em 2 a 3 anos (ROCKWELL, YOBS AR, 1964).

Os métodos Elisa e Western-blot, usados mais recentemente, são promissores quanto à sensibilidade, especificidade e qualidade técnica. A PCR (Polymerase Chain Reation) apresenta alta especificidade, porém não é utilizado rotineiramente. O teste de Imobilização do *Treponema pallidum* (TPI) está indicado na exclusão das reações falso-positivas.

Os pacientes anti-HIV positivos que soro convertem para sífilis, apresentam títulos elevados, enquanto os que desenvolvem AIDS e adquirem sífilis, enquadram-se numa situação em que o sistema imunológico perdeu a capacidade de registrar novos antígenos, muitas vezes levando a resultados falso-negativos (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

Nestes pacientes o diagnóstico laboratorial deve se basear, principalmente na realização da microscopia em campo escuro, imunofluorescência direta para o *T. pallidum*, e biopsia de pele com coloração especial (ROCKWELL, YOBS 1964).

Provas inespecíficas

Hemograma

O Doente pode apresentar anemia, geralmente do tipo normocrômica e normocítica, observada nas doenças de evolução crônica, a lém de discreta leucocitose e linfocitose, às vezes com atipia linfocitária, particularmente na fase exantemática, podendo ocorrer, também, linfopenia (ROCKWELL, YOBS 1964).

Exames radiológicos

As alterações ósseas de metafisite, periostite e osteocondrite são frequentes e de valor diagnóstico na sífilis congênita, o que torna importante o estudo radiológico das crianças afetadas (ROCKWELL, YOBS 1964).

Exame histopatológico

Pouco utilizado, em face da praticidade e eficiência das outras provas, pode ser bastante útil no diagnóstico diferencial de outras doenças sexualmente transmissíveis. As alterações básicas observadas são: inflamação e proliferação de células endoteliais, infiltrado de linfócitos e plasmócitos em torno dos vasos, e infiltrado granulomatoso de células epitelióides e gigantes com necrose central (sífilis tardia). Para conclusão diagnóstica, devem ser associados aos resultados das provas sorológicas (ROCKWELL, YOBS 1964).

Exame do LCR

Sua indicação deve ser precisa, uma vez que se apresenta normal em alguns pacientes com neurossífilis. Recomenda-se atenção aos cuidados de punção, pois acidentes com sangramento podem permitir passagem passiva de anticorpos IgG do sangue para o LCR, provocando resultado falso positivo.

O exame do LCR é obrigatório nos casos de sífilis congênita, onde se apresenta com aspecto límpido, pleocitose linfocitária, aumento das proteínas (acima de 40mg/dl) e reações sorológicas positivas (títulos elevados de IgM e IgG). O VDRL encontra-se positivo em 22% a 66% dos casos de neurossífilis, enquanto o FTA-ABS pode indicar infecção pregressa. Portanto em pacientes com suspeita de neurossífilis, que apresentam VDRL negativo e FTA-ABS positivo, a conclusão diagnóstica será baseada na clínica e demais achados laboratoriais encontrados (ROCKWELL, YOBS, 1964).

Diagnóstico diferencial

Deve ser feito observando-se as diversas formas da doença. No período primário (cancro duro e adenite regional) o diagnóstico diferencial deve ser feito com cancro mole, cancro escabiótico, donovanose e lesões iniciais de linfogranulomatose inguinal. No período secundário (manifestações exantemáticas e papulosas) com exantema medicamentoso, exantema viral, ptiríase rósea de Gilbert, hanseníase virchowiana, ptiríase versicolor, líquen plano etc ROCKWELL, YOBS, 1964).

No período terciário as manifestações cardiovasculares, nervosas, osteoarticulares e viscerais confundem-se com inúmeras doenças que devem ser analisadas em presença de um caso suspeito de sífilis tardia ROCKWELL, YOBS, 1964).

Nos casos de sífilis congênita o diagnóstico diferencial inclui as doenças do recém-nascido que cursam com quadro clínico semelhante (toxoplasmose congênita, citomegalovirose, herpesvírus, rubéola congênita, sepse e eritroblastose fetal); as alterações ósseas como as encontradas na prematuridade, síndrome da criança

espancada, hiperostose cortical infantil; as lesões da pele com o eritema sifilóide de Senestre e Jacquet, impetigo bolhoso, epidermólise bolhosa, acrodermatite enteropática e eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa; as alterações dentárias, displasia ectodérmica e displasia cleido cranial. Em todos os casos a confirmação sorológica para sífilis define o diagnóstico (BRASIL, 1988).

TRATAMENTO

O tratamento específico visa a erradicar o agente infeccioso. A droga de escolha é a penicilina (não existe comprovação de resistência ao medicamento), que pode ser usada na forma cristalina, procaína ou benzatina (BRASIL, 2016).

Sífilis adquirida

Nas formas recentes da doença o Ministério da Saúde preconiza a penicilina benzatina na dose proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS): 2.400.000 UI, via intramuscular profunda, repetida sete dias após, totalizando 4,8 milhões UI; ou penicilina procaína aquosa, na dose de 600.000 UI por dia,via intramuscular, durante 8 dias. Nas formas tardias, a dose recomendada é de 2.400.000 UI de penicilina G benzatina, repetida 3 vezes, com intervalos semanais, na dose total de 7.200.000 UI; ou a penicilina procaína 600.000 UI por dia, durante 20 dias. Em presença de alergia à penicilina, as drogas alternativas utilizadas são: tetraciclina, eritromicina ou cefalosporina de 3º geração (BRASIL 2016).

Congênita

A sífilis congênita tem sido objeto de notificação obrigatória no Brasil desde 1986 (BRASIL, 1999), com a sua própria definição de caso revista periodicamente. Informações sobre aborto, morte fetal e nascidos vivos com sífilis devem ser comunicadas ao Sistema de Informação sobre Doenças de Notificação (BRASIL, 2015). A sífilis na gravidez tem sido objeto de notificação obrigatória desde 2005, de acordo com os mesmos princípios que a sífilis congênita (BRASIL, 2015), sendo a vigilância epidemiológica de ambas as doenças essencial para eliminá-las, fornecendo as informações necessárias para o planejamento e intervenção (GOH, 2005).

Inespecífico

O tratamento sintomático é reservado para algumas manifestações do secundarismo ou do terciarismo (SAAB, 2015). Após o início do tratamento específico pode ocorrer a reação de Jarisch-Herxheimer (destruição maciça de treponemas e absorção de proteínas) que se manifesta por exacerbação das lesões, febre, cefaleia, náuseas e vômitos; o

tratamento é sintomático, e discutido o uso de corticosteróides sistêmicos na prevenção deste quadro. A reação de Jarisch - Herxheimer é pouco encontrada na fase neonatal (SAAB, 2016). No acompanhamento de crianças portadoras de sífilis congênita, levar em consideração: 1)recém-nascido com reação sorológica positiva, mas sem confirmação diagnóstica, deve realizar VDRL quantitativo mensal até o 4º mês de vida; 2) recém-nascidos com sífilis sem comprometimento do LCR, solicitar VDRL quantitativo no 3º, 6º e 12º meses após tratamento; e 3) recém-nascidos com sífilis e LCR positivo, devemos solicitar VDRL quantitativo no 3º, 6º, 12º, 18º e 24º meses após tratamento, e no 6º mês colher também, LCR para exames (BRASIL, 2016).

ABORTO

Definição e Classificação

O abortamento é uma intercorrência obstétrica, definida como a expulsão do concepto antes de sua viabilidade, com menos de 22 semanas de gestação, podendo ocorrer espontaneamente ou de forma induzida (BRASIL, 1999). Quando se desconhece a idade gestacional, o produto da concepção deve apresentar peso inferior a 500 gramas, ou medir menos de 16 centímetros (OLIVEIRA, 2005).

O abortamento pode ser espontâneo ou provocado. O espontâneo, quando ocorre antes da 12.ª semana é denominado precoce, e, quando ocorre depois, abortamento tardio. O abortamento espontâneo precoce tem incidência relativamente alta: cerca de 10 a 15% de todas as gestações terminam espontaneamente antes da 20ªsemana (SARACENI, 2005). A maior parte dessas interrupções se faz precocemente, ainda no início ou na metade do primeiro trimestre, na forma de menstruação copiosa, com coágulos, que surge após curto período de atraso menstrual, constituindo-se no chamado abortamento subclínico (AZULAY, 2004).

A evacuação uterina, comumente realizada no abortamento para evitar hemorragia e infecção, está associada a sequelas reprodutivas significativas, tais como abortamentos de repetição, alterações menstruais, infertilidade, parto prematuro e acretismo placentário. Essas alterações são atribuídas, em sua maioria, à formação de aderências intrauterinas ou sinéquias, relacionadas com o traumatismo da camada basal do endométrio ocasionado pela curetagem uterina (CDC, 2012). Estudos indicam que o risco de novo episódio de abortamento localiza- se em torno de 24% a 29,6% em mulheres com histórico de um abortamento anterior – 30% a 36,4% após três casos e 40% a 50% após quatro episódios de abortamento (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

Essas perdas precoces causam apenas atraso menstrual de alguns dias ou um fluxo menstrual mais intenso que o usual. A morte do embrião, após a sexta semana da

gestação vai geralmente manifestar-se como um abortamento espontâneo, necessitando de cuidados médicos (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

Mais de 80% dos abortamentos ocorrem nas primeiras doze semanas de gestação e, a partir de então, a sua incidência diminui rapidamente. As anomalias cromossômicas são a causa de, pelo menos, metade destes abortamentos iniciais, decrescendo a medida que aumenta a idade gestacional.

O risco de abortamento espontâneo aumenta com a paridade e também com a idade materna e paterna (ZETOLA, KLAUSSNER, 2007). O mecanismo de funcionamento do aborto nem sempre é claro, mas, no início da gestação é quase sempre precedido da morte do embrião ou feto. A morte fetal pode ser causada por anormalidades do ovo-zigoto ou por doenças sistêmicas da mãe e, mais raramente, do pai.

São muitas as causas possíveis de abortamento. A interrupção espontânea da gravidez pode ser determinada, por exemplo, por anomalias intrínsecas do ovo, genericamente denominadas ovopatias, por anomalias e anormalidades no sistema genital materno, ou por doenças e infecções contraídas pela mãe no período da gestação, ou antes, dele (SINGH, ROMANOWSKI 1999).

Há uma variedade de situações clínicas que pode estar direta ou indiretamente relacionada com a maior incidência de abortamento. São descritas as doenças graves (SAAB, 2016), a desnutrição acentuada, os processos neoplásicos em estágios avançados, os distúrbios endócrinos, os traumatismos físicos e emocionais e as infecções crônicas e debilitantes ou agudas que cursam com envolvimento placentário e fetal (SINGH, ROMANOWSKI 1999).

As anemias graves, as cardiopatias descompensadas e as doenças respiratórias graves são condições que levam gradativamente a um estado de hipoxia fetal que pode determinar sua morte. A hipertensão arterial grave pode eventualmente ser a causa de enfartes múltiplos ou extensos na placenta, desencadeando situação semelhante de hipoxia para o feto (ROCKWELL, YOBS, 1964).

Dentre as infecções maternas que guardam relação com a maior incidência de abortamentos são citadas as viroses, a toxoplasmose, a sífilis, a brucelose e outras. As de origem viral adquirem maior importância, sobretudo aquelas determinadas por agentes que se acredita serem capazes de atravessar a barreira placentária e agredirem diretamente o concepto. São exemplos mais citados a rubéola, a varíola, a varicela, o sarampo e outras infecções (ROCKWELL, YOBS, 1964).

Do ponto de vista clínico o abortamento pode ser assim classificado:

1. Evitável (ameaça de abortamento);
2. Inevitável (trabalho de abortamento);

3. Completo;
4. Incompleto;
5. Retido;
6. Infectado;
7. Habitual (de repetição).

PREVENÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), desde 1995, recomendam à eliminação da SC nas Américas, dada a natureza evitável do agravo. Em 2000, a Declaração do Milênio firmou o compromisso global do alcance de oito Objetivos de Desenvolvimento, dentre os quais a Redução da Mortalidade Infantil e a Melhoria da Saúde Materna, demonstrando a necessidade de uma intensa priorização, pelos governos, do acesso e da qualidade dos serviços de saúde materno-infantil, focado na prevenção de mortes infantis, incluindo aquelas devidas à SC (IPEA, 2014).

Não havendo, no momento perspectiva de desenvolvimento de vacina, em curto prazo, a prevenção recai sobre a educação em saúde (CDC 2005): uso regular de preservativos, diagnóstico precoce em mulheres em idade reprodutiva e parceiros, e realização do teste diagnóstico por mulheres com intenção de engravidar. O meio mais seguro de evitar contrair a sífilis, é abster-se de contato sexual ou ter um relacionamento monogâmico de longa duração com um parceiro testado que você sabe não estar infectado ((CDC 2005).

Doenças que causam ulcerações, como a sífilis, podem acontecer em áreas genitais cobertas ou não pelo preservativo de látex. Desta forma, o uso correto e consistente de preservativos apenas reduz o risco de transmissão da sífilis quando cobre toda a área infectada. Uma vez que o preservativo pode não envolver toda área de infecção, até mesmo o seu uso correto e consistente não garante a prevenção. Preservativos lubrificados com espermicidas não dão mais proteção que os outros preservativos lubrificados (BRASIL, 1999).

A prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo a sífilis, não pode ser feita a penas pelo ato de lavar os genitais, urinar ou tomar uma ducha depois da relação sexual. Qualquer corrimento anormal, ferida ou erupção deve ser motivo de interromper as atividades sexuais e procurar um médico imediatamente (BRASIL, 1999).

O objetivo do controle da sífilis é a interrupção da cadeia de transmissão e a prevenção de novos casos. Evitar a transmissão da doença consiste na detecção e no

tratamento precoce e adequado do paciente e do parceiro, ou parceiros. Na detecção de casos, a introdução do teste rápido em parceiros de pacientes ou de gestantes não se mostrou tão eficiente (BRASIL, 1999).

O tratamento adequado consiste no emprego da penicilina como primeira escolha e nas doses adequadas. Em situações especiais, como aumento localizado do número de casos, o tratamento profilático poderá ser avaliado. A prevenção de novos casos deverá ter como estratégia a informação para a população geral e, especialmente, para as populações mais vulneráveis (prostitutas, usuários de drogas intravenosas, etc.) sobre a doença e as formas de evitá-la. É importante o aconselhamento ao paciente procurando mostrar a necessidade da comunicação ao parceiro e o estímulo ao uso dos preservativos na relação sexual. A reciclagem constante e continuada das equipes de saúde integra esse conjunto de medidas para prevenção e controle da sífilis (AVELLEIRA, BOTTINO 2006).

HISTÓRICO DO (PEPG) PROGRAMA ESTADUAL DE PROTEÇÃO A GESTANTE

O ponto de partida para este estudo foi a participação na instalação do laboratório da APAE de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, e ter a oportunidade de no final dos anos noventa idealizar um programa que usasse como material biológico para o rastreamento das gestantes, sangue seco em papel filtro.

Posteriormente, esse serviço teve a oportunidade de, já com domínio da técnica de utilização do sangue seco em papel filtro como material biológico, desenvolver o uso do método em outras provas como HIV, HTLV entre outros agravos (DAL FABBRO, CUNHA, BÓIA, PORTELA, BOTELHO, FREITAS, SOARES, FERRI, LUOPION, 2008).

O uso do material biológico em sangue seco, mais um bom software de controle epidemiológico, uma equipe comprometida, a adesão do Governo Estadual e dos Municipais, a criação de um grupo técnico gestor que estudasse as doenças a serem rastreadas e um sistema de busca ativa foram os principais pontos para que se criasse um programa tão eficaz. Uma vez implantado, o programa criou a oportunidade de realizar exames em massa, melhorando em muito a adesão das pacientes ao pré-natal, e com a mesma qualidade dos realizados em sorologias. Entre as doenças triadas estava a Sífilis.

O programa de Mato Grosso do Sul foi implantado no final de 2002 (DAL FABBRO, CUNHA, BÓIA, PORTELA, BOTELHO, FREITAS, SOARES, FERRI, LUOION, 2008), e

logo no ano seguinte estava sendo implantado no Estado de Goiás; posteriormente, surgiram novos programas nos Estados da Bahia, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Acre, Rondônia, Pará, Alagoas, Sergipe e Distrito Federal. Alguns estados chegaram a implantar a proposta, mas devido a problemas políticos e ou financeiros não houve continuidade.

Em Goiás desde então são realizados 13 exames, podendo detectar os seguintes agravos: doença de Chagas, hepatite B, doença de inclusão citomegálica, hepatite C, HTLV, rubéola, SIDA, sífilis e toxoplasmose.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar 879.831 gestantes atendidas pelo Programa de Proteção à Gestante do Estadode Goiás de 2003 a 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a prevalência de sífilis em gestantes atendidas pelo Programa de Proteção à Gestante do Estado de Goiás.

Calcular a cobertura real do Programa baseada na formula usada pelo EPISUS.

Identificar à sífilis em gestantes que abortaram no Estado de Goiás;

Conhecer a distribuição espacial de casos de gestantes com sífilis positiva e que abortaram no Estado de Goiás.

MATERIAIS E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo ecológico e retrospectivo, compreendendo série histórica de gestantes triadas pelo Programa Estadual de Proteção a Gestante no Estado de Goiás nos anos de 2003 a 2016, totalizando 879.831 gestantes.

CARACTERÍSTICAS DO LOCAL DE ESTUDO

O (PEPG) foi criado após o Ministério da Saúde, implantar o Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento (PHPN) em 2002 no estado de Mato Grosso do Sul e em 2003 em Goiás, em parceria com a (APAE) Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, dessas duas unidades federadas, por meio de seu Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos (IPED), Secretarias Municipais e de Estado de Saúde.

Os dados foram obtidos do núcleo do sistema de processamentos de dados do IDP/ APAE de Goiânia/GO, que é um órgão do terceiro setor, e pertence à Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Goiânia/GO.

UNIVERSO DO ESTUDO E DAS AMOSTRAS

As amostras de sangue das gestantes foram obtidas por punção digital com lancetas descartáveis, e coletadas em papel filtro (S&S 903), permanecendo em temperatura ambiente até que estivesse seco. No Laboratório, as amostras de sangue seco foram eluídas do papel filtro, sendo realizada a determinação qualitativa de anticorpos específicos (IgG e IgM) anti-*Treponema pallidum* por meio de teste ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay) comercial, conforme instruções do fabricante (Mbiolog®, Brasil). A concentração de anticorpos anti-*T. pallidum* é diretamente proporcional à intensidade da cor desenvolvida na reação (SAAB, TOMAZ, 2015).

As amostras reagentes pela técnica de Elisa foram submetidas para confirmação por meio do VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody – Absorption). As técnicas foram realizadas de acordo com instruções do fabricante.

Foram incluídas todas as gestantes inscritas no PEPG, que realizaram a coleta de material para a triagem pré-natal no Estado de Goiás no período de 2003 a 2016. Participaram do estudo 879.831 mulheres grávidas.

Como o VDRL pode estar positivo em várias outras doenças que não a sífilis, como lúpus, doenças do fígado, mononucleose, hanseníase, varicela, artrite reumatoide, etc.,

consideramos apenas valores maiores de 1/8 como confiáveis para o diagnóstico. O teste também pode apresentar resultado falso positivo em pessoas idosas.

O VDRL costuma ficar positivo entre quatro e seis semanas após a contaminação. Geralmente seus valores começam a subir uma a duas semanas após o aparecimento do cancro duro.

PAPEL FILTRO

O uso de kit para a detecção da sífilis (ELISA IgG e IgM recombinante) e o material biológico utilizado (sangues eco em papel filtro SS 903) foram inovações implementadas pelo PEPG. Gotas de sangue periférico são colhidas em papel filtro e quando chega ao laboratório esse material é hidratado com líquido especial tornando possível a sua análise. O teste é realizado para analisar amostras com antígenos recombinantes p15, p17 e p47 do *T. Pallidum*. Este tipo de teste permite a automatização para triagem e se correlaciona perfeitamente com o MHA-TP, que é um dos métodos preferidos e detecta simultaneamente IgG e IgM. Pesquisas deste método feito na Fiocruz apresentaram sensibilidade e especificidade em torno de 100% (BOTELHO, TOMAZ, CUNHA, BOTELHO M.A. O, BOTELHO L. O, ASSIS, 2008).

ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo é continuação de um projeto intitulado "Prevalência dos agravos triados no Programa de Proteção a Gestante do estado de Mato Grosso do Sul de 2004 A 2007", e de outro, Sífilis na gravidez: Estudo realizado com 879.831 gestantes no Brasil, ambos de mesma autoria, usando assim o protocolo No. 1046 "Carta de Aprovação", do Comitê de Ética em Pesquisas /CEP/UFMS.

COLETA DOS DADOS

A coleta de dados foi realizada a partir do banco de dados do Instituto de Diagnósticos e Prevenção da APAE de Goiânia - GO, IDP/APAE, o qual foi estruturado a partir de informações contidas no cartão preenchido pelo profissional de saúde no momento da coleta do exame nas unidades de saúde.

No cartão são registradas informações demográficas das gestantes, como nome, endereço, data de nascimento, raça cor, cidade de procedência da coleta, bairro, Código de Endereçamento Postal, telefone, posto de coleta, data da coleta, nome da coletadora, número do cartão do SUS, SIS pré-natal, código de barras com número do cartão de coleta; informações clínicas e epidemiológicas, tais como data da última menstruação da gestante,

provável data do parto, data da realização dos exames, número de gestações, se foi de parto cesariana ou normal, se já teve abortos espontâneo, número de abortos, semana de gestação no exame, quantidade de partos.

Dessas informações foram selecionadas as variáveis: procedência do exame, data de nascimento, data da última menstruação, código de barras para a definição do número da amostra e agravos triados, após definidas as variáveis feito a busca dos mesmos no banco de dados.

ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foi realizada uma limpeza rigorosa no banco dados e calculada frequências simples visando identificar duplicidades e erros de digitação. Os registros duplicados foram descartados, bem como toda e qualquer inconsistência no preenchimento do cartão de coleta, um total de 6,60%.

As variáveis selecionadas foram: Idade, trimestre de gestação da coleta do exame, quantidade de abortos espontâneos declarados, tipo de parto. A variável idade foi organizada em cinco faixas etárias: 1 (<= a 14 anos), 2 (15 a 19 anos), 3 (20 a 29 anos), 4 (30 a 39 anos) e 5 (40 anos e mais). Além disso, foi realizada a distribuição da prevalência global de sífilis por município do estado de Goiás – Brasil.

Os dados foram organizados em planilhas Excel® e as medidas descritivas calculadas com o programa Epi Info (versão 6.4), Epi Info 2000 (versão 3.2.2). Para a construção do mapa de prevalência foi utilizado o programa Tab Win 32, disponibilizado pelo ministério da saúde do Brasil. Também foi calculado como medida de associação o Odds Ratio entre declaração de aborto e confirmação diagnóstica de sífilis, com intervalo de confiança de 95%. Para todas as análises foi considerado um alfa de 0,05.

Para definir a prevalência, tomamos como parâmetro as informações fornecidas pelo IBGE (Instituto de Brasileiro de Geografia e Estatística), que informa ser o Estado de Goiás composto de uma população de 6.707.681 habitantes, sendo: 3.357.153 do sexo feminino (50,05%). Esperam-se 67,33 gestantes para cada 1.000 mulheres em idade fértil no Estado de Goiás ao ano. O número de gestantes estimado para 2016 foi de 95.935 e, a população de gestantes esperadas no período entre setembro de 2003 e julho de 2016 de 1.308411, Calculada a partir de (Figura 5):

Cálculo da Taxa Geral de Gestantes Esperados por Ano
Nascidos Vivos + Mortes Fetais + abortos Induzidos População Estimada de Mulheres com Idade de 15 a 44 Anos

Formula usada pelo EPISUS

Figura 5 Formula de calculo de cobertura de gestantes atendidas EPISUS

RESULTADOS TRABALHOS DESENVOLVIDOS

1. **Innovation in prenatal screening system as a strategy to control the transmission of diseases during pregnancy** (Publicado)
2. **Syphilis during pregnancy: a study of 879,831 pregnant women in Brazil** (Publicado)
3. **Syphilis and miscarriage: a study of 879,831 pregnant women in Brazil** (Publicado)

ARTIGO I

de Oliveiraa et al., Epidemiology (Sunnyvale) 2016, 6:6
DOI: 10.4172/2161-1165.1000273

Mini Review OMICS International

Innovation in Prenatal Screening as a Strategy to Control the Transmission of Diseases During Pregnancy

Botelho Carlos Augusto de Oliveiraa[1*], Benigno Alberto Moraes da Rocha[2,3], Fernando Saab[2], Maria Aparecida de Oliveira Botelho[2] and Rivaldo Venâncio Cunha[1,4]

[1]Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul-UFMS, Mato Grosso do Sul, Brazil

[2]Union Goyazes University, Goiás, Brazil

[3] Nursing School, State University of Goiás, State of Goiás, Brazil

[4]Oswaldo Cruz Foundation, State of Mato Grosso do Sul, Brazil

*Corresponding author: Botelho Carlos Augusto de Oliveiraa, Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul-UFMS, Mato Grosso do Sul, Brazil, Tel: +55 6235069300; E-mail: carlosbotelho@fug.edu.br

Received date: October 17, 2016; Accepted date: November 01, 2016; Published date: November 08, 2016

Abstract

The State Protection Program for Pregnant Women (PEPG) is an innovative prenatal screening program to detect diseases affecting pregnant women. It is a public health program aimed at offering quality health care services equally to all socioeconomic strata, regardless of the epidemiological and ethnic variances within and among states. The main difference of this program is the biological material analyzed for screening; dried blood spots collected on filter papers. Software collects epidemiological, clinical, and laboratory data necessary to determine the regional infection rates in order to provide public health services in accordance with the screening coverage. In addition, the software systematizes data useful for the implementation of strategies for control and prevention of new infections. Since its initiation, the PEPG has taken crucial health care measures.

Keywords: Pregnancy; Prenatal care; Abortions; Screening Dried blood spot test on filter paper; Syphilis; Morbidity and mortality; Brazil

Summary

Brazil is the fifth largest country in the world and encompasses the largest geographical area in the South and Latin America. Its land area is 8.51 million km^2 (equivalent to 47% of the South American territory) [1], including a coastal area of 55,455 km^2 [2]. Its population of approximately 205 million inhabitants is spread across 5,570 municipalities, and it is one of the most culturally and ethnically diverse nations due to the strong immigration flow from across the globe.

As a continental territory, its metropolitan areas are densely populated; however, it has extensive marsh and forest areas as well, including the Amazon, the largest forest in the world [3-5].

Despite current developments, the ease of access to health care services in the large centers contrasts with the limited access in remote areas such as forests, caating, and Pantanal [5]. These interregional differences are observed in addition to the greater development of the southern region compared with the northern region.

The Brazilian Ministry of Health recommends the performance of at least six prenatal consultations: one in the first trimester, two in the second trimester, and three in the third trimester of gestation [6]. However, difficulties in timely and adequate access to health care services limit achievement of this goal. In an attempt to overcome these barriers, a technological innovation was proposed in the state of Mato Grosso do Sul, located in the Midwest region of Brazil, bordering Paraguay and Bolivia. The use of dried blood spot on filter paper was proposed here to enable adequate and large-scale prenatal screening for early diagnosis, and implementation of measures to prevent congenital infections. The Protection Program for Pregnant Women (PEPG) was structured and involved the execution of 13 tests to diagnose several diseases, including Chagas disease, hepatitis B, hepatitis C, human T-cell leukemia virus (HTLV), rubella, human immunodeficiency virus (HIV), syphilis, and toxoplasmosis, during pregnancy. The use of filter paper allowed these tests to be performed in pregnant women from remote population groups such as the indigenous populations, residents of the Pantanal, and African-descendants.

A retrospective ecological study, including 2,143,729 pregnant women who underwent prenatal screening tests from 2002 to 2016, was carried out in the states of Mato Grosso do Sul, Goiás, the Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Sergipe, Alagoas, and the Federal District, Brazil.

The program was initiated in the late 1990s with the creation of the Association of Parents and Friends of the Exceptional Children (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais - APAE) laboratory at Campo Grande, Mato Grosso do Sul, along with the implementation of a program that used dried blood spots collected on filter papers as the biological material to screen pregnant women for various diseases [7].

This strategy enabled the performance of screening tests on a large scale and significantly improved the adherence of patients to prenatal care. In addition, the quality of the tests carried out using the dried blood spots was similar to that of serological tests; syphilis was also tested In Mato Grosso do Sul, this screening program was implemented fourteen years ago, in late 2002. In 2003, the program was implemented in Goiás [8], while the Rio Grande do Sul; Rio de Janeiro; Sergipe; Alagoas; and the Federal District; among others, were

Citation: de Oliveiraa BCA, Rocha BAM, Saab F, Botelho MAO, Cunha RV (2016) Innovation in Prenatal Screening as a Strategy to Control the Transmission of Diseases During Pregnancy. Epidemiology (Sunnyvale) 6: 273. doi:10.4172/2161-1165.1000273

included later. A total of 2,143,729 pregnant women have been screened since then [7].

The program screened for Chagas disease, HIV, HTLV, hepatitis B and C, maternal phenylketonuria, syphilis, congenital toxoplasmosis, among others [8].

The screening coverage during 2003–2016 ranged from 67.4% in the state of Goiás to 93% in Mato Grosso do Sul. The logistical ease was a significant improvement as the sample collection could be performed anywhere, including indigenous villages, hinterland settlements, and small towns. In addition, as the blood samples were dried onto filter papers (SS903), they could be mailed in proper envelopes, and the blood tests could be carried out in less time, allowing for faster disease diagnoses and confirmations, and timely control of the screened diseases [9]. Several studies have already validated the use of dried blood spots as biological testing material for disease screening [7-9].

The PEPG is based on neonatal screening programs already widespread around the world. The program is extremely important for populations living in large cities, small towns, indigenous territories, and hinterland settlement of Brazil as the epidemiological and ethnic differences are not only regional but also exist between states. Similar programs may also be used in other countries with similar population characteristics.

It should be borne in mind that some alterations may be risk factors for the simultaneous occurrence of infections with different maternofetal etiology. Cortese et al. recently published an important review on the early and late infections of the newborns that continue to cause high morbidity and mortality in this age group [10]. The program collects epidemiological, clinical, and laboratory data necessary to assess the regional rates of infection, and provides public health services on the basis of the percentage of screening coverage. Moreover, the associated software systematizes data that can then serve as a guide for the implementation of strategies for the control and prevention of new infection cases. The practical actions of the PEPG have been crucial in providing widespread health care access.

References

1. IBGE (2016) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica.
2. (2016) The World Factbook: BRAZIL, USA, CIA, Central Intelligence Agency.
3. BRASIL (2002) Presidência da República.
4. (2016) webciencia.com.
5. (2016)IBGE/DPE/ Department of Population and Social Indicators. Division of Studies and Analysis of Demographic Dynamics. UNFPA/ BRAZIL project (BRA/98/P08)-Integrated Projections and Population Estimates and Indicators Socio-demographic.
6. Brasil, Ministry of Health (2005) Health Technical Area of Women. Prenatal and Puerperium: skilled care and humane-technico manual/ Ministry of Health Care Department of Health.
7. Botelho CAO (2008) Prevalence of diseases screened in the protection program to the state of pregnant women in Mato Grosso do Sul from 2004 to 2007. J tropical dis 37: 341-354.
8. Saab F (2009) Syphilis prevalence in pregnant women who had abortions attended by the protection program for pregnant women in the state of Sergipe, 2005-2007.
9. Duarte G, Fontes JAS, Nasciturno O (2009) Editora Atheneu, São Paulo.
10. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, et al. (2016) Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatr Neonatol 57: 265-273.

The program was initiated in the late 1990s with the creation of the Association of Parents

Epidemiology: Open Access

Oliveiraa et al., Epidemiology (Sunnyvale) 2016, 6:5
DOI: 10.4172/2161-1165.1000269

Research Article OMICS International

Syphilis during Pregnancy: A Study of 879,831 Pregnant Women in Brazil

Botelho Carlos Augusto de Oliveiraa[1*], **da Rocha Benigno Alberto Moraes**[2], **Genaro Renato Álvaro**[2], **Botelho Maria Aparecida de Oliveira**[2], **Botelho José Augusto de Oliveira**[2], **Ferraz Antônio Flávio**[3] **and Cunha, Rivaldo Venâncio**[1,3]

[1]*Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul-UFMS, Mato Grosso do Sul, Brazil*

[2]*Union Goyazes University, Goiás, Brazil*

[3]*Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul, Brazil*

[*]**Corresponding author:** Botelho Carlos Augusto de Oliveiraa, Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul-UFMS, Mato Grosso do Sul, Brazil, Tel: +55 6235069300; E-mail: carlosbotelho@fug.edu.br

Received date: September 04, 2016; **Accepted date:** September 29, 2016; **Published date:** October 04, 2016

Abstract

Background: The World Health Organization (WHO) estimates that approximately 350 million new cases of curable sexually transmitted disease (STD) are reported annually in individuals aged 15 to 49 years. Furthermore, the WHO estimates that syphilis during pregnancy causes more than 300,000 fetal and newborn deaths annually and increases the risk of premature death for approximately 215,000 children. In Brazil, more than 100,000 cases were reported during pregnancy between 2005 and 2014. In 2013 alone, approximately 14,000 cases of syphilis in children younger than one year were reported. The present study evaluated the prevalence of syphilis in pregnant women and identified factors involved in the dynamics of disease maintenance.

Material and Methods: This retrospective ecological study included 879,831 pregnant women who underwent prenatal examinations between 2003 and 2016 in the state of Goiás, located in the midwestern region of Brazil with an estimated population of 6.7 million inhabitants.

Results: Approximately 67% of the pregnant women in the state of Goiás underwent prenatal screening tests during the study period. The study included 821,785 (93.4%) women: 58,046 (6.6%) were excluded owing to data inconsistencies. Overall, 12,933 women tested positive for syphilis immunoglobulin M and G (IgM, IgG) via recombinant enzyme-linked immunosorbent assay screening; 6,501 cases were confirmed venereal disease research laboratory and fluorescent treponemal antibody absorption tests. The mean prevalence of syphilis in the study period was approximately 0.80%, ranging from a minimum and maximum of 0.22% (95% confidence interval [CI] 0.14-0.35) and 1.24% (95% CI 1.15-1.30) in 2013 and 2015, respectively.

Conclusions: The rate of detection of syphilis cases in pregnant women in Brazil has increased in recent years. The severity of the current situation requires intensification of preventive actions to decrease morbidity and mortality in pregnant women with syphilis and, consequently, to avoid transmission to newborns. In this study, the mother's age at pregnancy and the reported number of spontaneous abortions strongly influenced the observed prevalence.

Keywords: Pregnancy; Pregnant women; Prenatal; Gestation; Dried blood spots; Filter paper; Syphilis; Morbidity; Mortality; Brazil

Introduction

In June 2016, the World Health Organization (WHO) [1] released a document that described the status of sexually transmitted diseases (STDs) worldwide, especially in the context of a resolution from the General Assembly of the United Nations, which approved the 2030 Agenda for Sustainable Development [2]. The WHO document presented current estimates of the prevalence of STDs and proposed a global strategy for confronting the physical, psychological, and social barriers for people suffering from these infections [3]. The morbidity and mortality associated with STDs are a major public health problem. The WHO has estimated that 350 million new cases of curable STDs occur annually in individuals aged 15 to 49 years, especially Chlamydia trachomatis infection (131 million), *Neisseria gonorrhoeae* infection (78 million), syphilis (6 million), and *Trichomonas vaginalis* infection (142 million) [1]. Furthermore, particular attention should be paid to viral STDs, whose prevalence is high; more than 400 million people are estimated to be infected with *herpes simplex* virus type 2, and approximately 290 million women are infected with human *papillomavirus* [3]. Syphilis is a systemic infectious disease with chronic evolution; the infection is caused by the hematogenous dissemination of *Treponema pallidum*, a sexually and perinatally transmitted spirochete. Infection may result in acquired and congenital forms of the disease [4]. This disease has remained a serious public health problem for more than a century after the first description of *T. pallidum* by Fritz Richard Schaudinn and Paul Erich Hoffmann and the development of a serological test for its diagnosis proposed by August Paul Von Wassermann [5]. Recent estimates indicate a decrease in the number of cases of syphilis during pregnancy between 2008 and 2012, representing progress towards the elimination of the vertical transmission of *T. pallidum*. The 40% reduction was most prevalent in Asia, particularly India. Despite these advances, 1 million new cases of syphilis during pregnancy are reported annually, with more than 300,000 fetal and neonatal deaths [3,6]. In addition to causing fetal and neonatal deaths, the vertical transmission of *T. pallidum* worldwide may lead to low birth weight, neonatal diseases, and latent infection, which may result in late sequelae [7].

In developing countries, syphilis and its congenital form remain significant public health problems that affect 10%–15% of pregnant women [8]. Globally, Africa has the highest incidence of the disease, accounting for 63% of cases reported annually in pregnant women [9]. In 2010, the WHO reported an estimated 11 million new cases of syphilis per year worldwide, including 2.4 million in Latin America and the Caribbean [10]. In 2012, an estimated 930,000 maternal syphilis cases were associated with 350,000 adverse pregnancy outcomes, including 143,000 early fetal deaths and stillbirths, 62,000 neonatal deaths, 44,000 premature or low-weight births, and 102,000 infants infected worldwide. Nearly 80% (274,000) of the adverse outcomes occurred in women who had received prenatal care at least once. Comparing the 2008 and 2012 estimates revealed that the incidence of maternal syphilis had decreased by 38%, from 1,488,394 cases in 2008 to 927,936 cases in 2012; similarly, the incidence of congenital syphilis had decreased by 39%, from 576,784 to 350,915 cases. India accounted for 65% of this reduction [9]. Analyses excluding data from India showed an 18% decrease in maternal and congenital syphilis cases worldwide. Syphilis during pregnancy has shown to affect 1% or more of fetuses in over 55 countries, eventually causing fetal death, prematurity, low birth weight, neonatal disease, and infections in newborns. These adverse results can be avoided by simple and inexpensive tests and penicillin-based treatments [11]. Between 2005 and 2014, 100,000 cases of syphilis during pregnancy were reported in Brazil, with a constant increase in the rate of detection in this period. In 2013, there were approximately 21,000 reported cases, with a detection rate during pregnancy of 7.4 cases per 1,000 live births [12]. In the state of Goiás, notification started in January 2007, with the introduction of an epidemiological investigation sheet (ficha de investigação epidemiológica-FIE) specific for this disease [13]. The present study evaluated the prevalence of syphilis in pregnant women and identified factors potentially involved in the dynamics of disease maintenance in this population.

Materials and Methods

This ecological and retrospective study included a historical series of 879,831 pregnant women screened by the Pregnant Women Protection Program (Programa de Proteção à Gestante-PPG) in the state of Goiás between 2003 and 2016. The PPG was created following the Ministry of Health implementation of the Program for Prenatal and Birth Humanization (Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento-PHPN) in the state of Mato Grosso do Sul in 2002, and in the State of Goiás in 2003, in partnership with the Association of Parents and Friends of the Intellectually Disabled (Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais-APAE) of both states, via the Institute for Research, Education, and Diagnosis (Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos-IPED) and municipal and state health offices. The PPG performs 13 basic examinations during the prenatal period. It diagnoses, among other pathologies, Chagas disease (American trypanosomiasis), hepatitis B, hepatitis C, human T-lymphotropic virus infection, rubella, human immunodeficiency virus (HIV) infection, syphilis, and toxoplasmosis. The screening examinations are performed using dried blood spots stored on filter paper, a technique validated by Gómez et al. [14].

Blood samples from pregnant women were obtained via digital puncture using disposable lancets, collected on filter paper (S and S 903), and dried at room temperature. In the laboratory, the dried blood samples were eluted from the filter paper, and a qualitative determination of specific anti-*Treponema pallidum* antibodies (IgG and IgM) was performed using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Mbiolog®, Brazil), following the manufacturer's instructions. The technique was performed according to the manufacturer's instructions. The concentration of anti-*Treponema pallidum* antibodies is directly proportional to the color intensity of the reaction. Positive filter paper samples were re-tested using serum via the venereal disease research laboratory (VDRL) and fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) tests, according to manufacturer instructions [15]. Considering that the VDRL test results may indicate positivity for diseases other than syphilis, including lupus, liver disease, mononucleosis, leprosy, varicella, and rheumatoid arthritis, we only considered values higher than 1/32 as reliable for syphilis diagnosis. The test may also result in false-positive findings in older adults. The VDRL test is usually performed 4-6 weeks after infection. In general, antibody titers begin to increase 1–2 weeks after the development of a hard chancre. Although our results may contain limitations inherent to all studies involving data collected retrospectively, including ecological studies, we believe the sample size (over 800,000 pregnant women were included in the study) significantly reduced the effect of the potential data inconsistencies.

Ethical considerations

This study is a continuation of the "Prevalence of screened diseases in the Pregnant Women Protection Program of the State of Mato Grosso do Sul between 2004 and 2007" project and was approved by the Research Ethics Committee of CEP/UFMS (Protocol No. 1046).

Study location

The study was conducted using data from the PPG of the state of Goiás, a partnership between the state government, and the Institute of Diagnosis and Prevention/APAE from Goiânia, Goiás; the latter is a non-profit, rights-defending, and philanthropist public organization.

Theory/calculations

Initially, a thorough database cleaning was performed, and simple frequencies were calculated to identify duplications and typos. Duplicated records (6.6%) were discarded, and inconsistencies in the filling of the collection cards were addressed. The selected variables included patient age, pregnancy trimester at the time of examination, number of reports of spontaneous abortions, type of birth, and number of previous pregnancies. Subjects were divided into five age groups: 1 (9-14 years of age), 2 (15-19 years of age), 3 (20-29 years of age), 4 (30-39 years of age), and 5 (40 years of age or older). Data were organized using Excel® spreadsheets, and the descriptive measurements were calculated using EpiInfo software version 6.4, Epi Info 2000 version 3.2.2v, and ArcView GIS version 3.3. Coverage probability was calculated using the general expected rate for pregnant women at a confidence interval (CI) of 95%. Prevalence was defined using the information provided by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística–IBGE) [16], assuming a population of 6,707,681 inhabitants in the state of Goiás, 3,357,153 (50.05%) of which were women. The estimated pregnancy rate in the state of Goiás was 67.33 pregnant women per 1,000 fertile women. Thus, the estimated number of pregnant women in 2016 was 95,935, and the expected population of pregnant women between September 2003 and July 2016 was 1,308,411 individuals, 879,831 of whom were screened (67.17%).

Results

Year	Born alive	Fetal morbidity	Induced abortions	Women population aged between 15 to 44 years of age	Expected pregnant for the period	pregnant screened by PPG	Coverage PPG
2003[a]	92081	1471[a]	581[a]	1222611	94128[a]	7703[a]	8,18%[a]
2004	91231	1469	603	1243539	93377	36145	38,70%
2005	91556	1366	596	1283962	93510	62059	66,36%
2006	87483	1282	608	1298340	89364	69248	77,49%
2007	85159	1203	585	1300387	86943	68396	78,67%
2008	87462	1215	645	1312938	92588	70019	75,65%
2009	87485	1163	650	1329534	89291	70433	78,88%
2010	87476	1115	651	1335935	89,24	72521	81,26%
2011	89742	1254	716	1348402	91704	73136	79,75%
2012	93274	1343	726	1354631	95338	75171	78,85%
2013	94822	1314	777	1485876	96909	75857	78,27%
2014	99798	1282	796	1583476	101865	77732	76,30%
2015	99542	1226	775	1637325	101530	77182	76,01%
2016	95329[b]	293[c]	322[c]	1695865[b]	95935	44229[d]	46,10%
TOTAL	1.282.440	16.996	9.031	19.432.821	1.308.411	879.831	67,17%

[a]Data from September to December 2003; [b]Estimate for the year; [c]Data for from January to May 2016; [d]Data for from January to July 2016

Table 1: Coverage Protection Program for Pregnant Women (PPG) compared to the number of pregnant expected for the period in the state of Goiás 2003-2016.

In Goiás, the PPG began its activities in September of 2003, with an initial coverage of 8.18%, based on the total number of pregnant women expected for that year. Between September 2003 and July 2016, 879,831 pregnant women were screened by the program, which corresponds to an average of 67.17% coverage for the period (Table 1). However, because of inconsistencies in data filling, 58,046 (6.6%) women were excluded from the analysis; therefore, a total of 821,785 (93.4%) women were included in the present study (Figure 1). The numbers of live-born infants, fetal deaths, and abortions are presented in Table 1. Among the screened filter paper samples, 12,933 (1.57%) demonstrated positive results on the ELISA. Of these, 6,501 (0.8%) cases were confirmed via the VDRL and FTA-ABS tests (Figure 2). The diagnosis was confirmed in the first trimester in approximately 50% of pregnant women.

The percentages of syphilis cases diagnosed in the first, second, and third trimesters were 49.71%, 30.55%, and 4.49%, respectively. The gestational trimester was undefined at diagnosis in 15.14% of cases. The frequency of syphilis was significantly higher in pregnant women aged 30 years or older, and in those who reported previous abortions ($p<0.001$) (Table 2).

The average prevalence of syphilis in pregnant women during the study period was 0.80% (95% CI: 0.77-0.81); this prevalence varied between 0.22% (95% CI: 0.14-0.35) in 2003 and 1.24% (95% CI: 1.15-1.30) in 2015. However, after 2010, there was a strongly increasing trend in the frequency of syphilis cases during pregnancy (Figure 3).
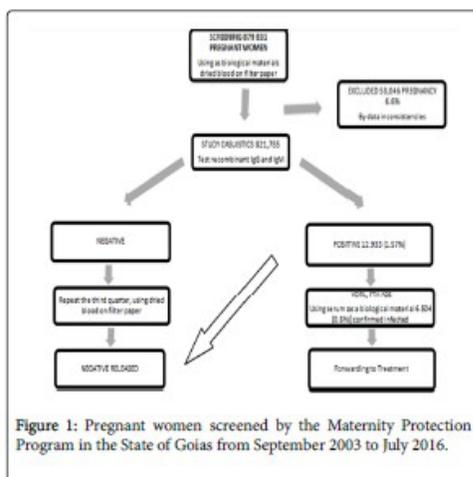
Figure 1: Pregnant women screened by the Maternity Protection Program in the State of Goias from September 2003 to July 2016.

Figure 2: Pregnancy Quarter that was the diagnosis of syphilis in pregnant women screened by PPG in the state of Goiás 2003-2016*. PPG=Protection Program for Pregnant Women, *September data to July 2016.

Figure 3: Prevalence of syphilis in pregnant women screened by the PP in the state in the state of Goias in the years 2003-2016*. PPG=Protection Program for Pregnant Women, *September data to July 2016.

Characteristics		Positive		Negative		p[c]
		N	%	N	%	
Age (in years)[a]						
	<14	43	0.66	8946	1.10	<0.001
	15-19	1201	18.54	182827	22.55	<0.001
	20-29	3552	54.83	452645	55.83	0.105
	30-39	1511	23.33	154427	19.05	<0.001
	≥ 40	171	2.64	11976	1.48	<0.001
Abortions[b]						
	None	1623	24.95	190482	23.36	0.061
	1	1067	16.41	89988	11.04	<0.001
	2	256	3.94	16166	1.98	<0.001
	≥ 3	120	1.85	5307	0.65	<0.001
	Not reported	3438	52.86	513338	62.96	<0.001
Cesárea[c]						
	None	1039	15.97	92013	11.29	<0.001
	1	845	12.99	98788	12.12	0.032
	≥ 2	383	5.89	31068	3.81	<0.001
	Not reported	4237	65.14	593412	72.79	<0.001
Pregnancy (amount)						
	1	1649	25.35	310354	38.07	<0.001
	2	1659	25.51	234422	28.75	<0.001
	≥ 3	2823	43.40	220426	27.04	<0.001

	Not reported	373	5,73	50079	6.14	0.172
HIV		73	1.12	1121	0.14	<0.001
*From September 2003; [b]By July 2016; [c] x^2 de Person; PPG=Protection Program for Pregnant Women; HIV=human Immunodeficiency virus						

Table 2: Characteristics of pregnant women screened by PPG, according to diagnosis of syphilis in the years 2003a to 2016b in the state of Goiás-Brazil.

Discussion

The last survey of the Ministry of Health on the prevalence of syphilis among pregnant women in Brazil was conducted in 2010–2011. That study included approximately 36,000 participants distributed across the five macro-regions of Brazil, with a disease prevalence estimated at 0.85%. VDRL tests showing a reaction at any titer were considered positive and were confirmed via FTA-ABS. The prevalences reported in the aforementioned study and in our work in Goiás were 1.20% [17] and 0.80%, respectively. Botelho et al. [18] observed a 2.69% prevalence in the state of Mato Grosso do Sul, also located in the midwestern region of the country. The rate observed in our study is similar to the average national rate [18].

The results obtained in the present study indicate a clear upward trend in the prevalence of syphilis in the study population. In the past 8 years, 3,507 cases of syphilis in pregnant women in Goiás were registered in the Disease Notification System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação–SINAN), which represents an average of 438 notifications per year. The number of syphilis cases among pregnant women in the current study was higher than that registered in the Goiás monitoring system. Botelho reported that prenatal screening and child follow-up after birth could help decrease the disease prevalence and complications as well as maternal and child morbidity and mortality [19]. However, we must also consider congenital syphilis as a risk factor for the concomitant occurrence of infections with distinct etiology in these newborns. Recently, Cortese et al. published a review on early and late infections in newborns, which continue to lead to high morbidity and mortality in this age group [20].

The Ministry of Health of Brazil recommends that prenatal follow-up be initiated immediately after confirmation of pregnancy. Pregnant women are encouraged to undergo at least 6 examinations through healthcare services: 1, 2, and 3 in the first, second, and third trimesters of pregnancy, respectively. The first examination involves screening for various diseases, including syphilis [19,21], leading to a higher rate of diagnosis of diseases in the first trimester. Saab et al. considered syphilis to be one of the greatest public health challenges, which was responsible for a large number of abortions [21].

The United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends that individuals diagnosed with an STD, especially HIV, syphilis, and gonorrhea, be assisted by healthcare services as early as possible. The recommendation is extended to the sexual partners of these patients, with the goal of interrupting disease transmission [22]. Pinto et al. reported that physicians and public health agents have observed a significant increase in the prevalence of syphilis in the last decade, an observation that has renewed interest in the subject [21,23] and helped to intensify actions aimed at improving the outcomes of these diseases.

The Ministry of Health in Brazil reported that the prevalence of syphilis increased from 2011 to 2015. Similarly, an increase in the incidence rate of congenital syphilis has also been observed, from 1.7 to 4.7 cases per 1,000 live-born infants in 2004 and 2013, respectively [23]. At the national level, the highest incidence of congenital syphilis in 2013 was observed in children born to mothers 20 to 29 years of age (50.2%). We observed different rates in Goiás, where the incidence was highest in pregnant women 30 to 39 years of age.

The incidence of HIV infection was 8 times higher in pregnant women with syphilis than in those without a confirmed diagnosis of infection ($p<0.001$) (Table 2). These findings indicate that health authorities should develop actions targeting this population, which appears to be more vulnerable to STD infections.

Although the etiological agent and transmission methods of syphilis are known, and treatments have a high rate of cure, the disease incidence remains high. Future studies should elucidate the reasons for this high incidence, including failure in the application of protocols for disease surveillance, assistance, and prevention [5].

Conclusions

The current study conducted by the PPG reinforces the need for notification and surveillance of syphilis and underscores the essential role of monitoring vertical transmission. From 2011 to 2013, an upward trend in the number of cases of syphilis was observed among pregnant women in the state of Goiás; this increase was above 100%, and the detection rate reached 9.05 cases per 1,000 live-born infants [23]. Patients voluntarily visited the public health centers, which indicates strong program adherence (67.17%) among pregnant women during the study period.

Acknowledgements

Pregnant women, APAE (Association of Parents and Friends of Exceptional Goiânia), Municipal and State Departments of Goiás, Brazil.

Funding Source: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. World Health Organization (2001) Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates. Geneva.
2. ONU (2016) Transforming Our World: Agenda 2030 for Sustainable Development.
3. WHO (2016) Global Health Sector Strategies for HIV, viral hepatitis, STIs, 2016-2021.
4. Filho GB (2011) Bogliolo Patologia.

5. Köhler W (2001) Zentralblatt für Bakteriologie-100 years ago: Protozoa as causative agents of smallpox, or: Cytoryctes and no end. Int J Med Microbiol 291: 191-195.
6. Peeling RW, Mabey D (2016) Celebrating the decline in syphilis in pregnancy: a sobering reminder of what's left to do. Lancet Glob Health 4: e503-e504.
7. Arnesen L, Serruya S, Duran P (2015) Gestational syphilis and stillbirth in the Americas: a systematic review and meta-analysis. Rev Panam Salud Publica. 37: 6.
8. Milanez H, Amaral E (2008) Why are we still unable to control the problem of syphilis in pregnant women and their newborns? Rev Bras Ginecol Obstet 30: 7.
9. Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML, Turlapati P, Temmerman M, et al. (2016) Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. Lancet Glob Health 4: e525-e533.
10. World Health Organization (2016) Global Health Observatory data. Sexually Transmitted Infections (STIs).
11. DST-AIDS (2015) Epidemiological Bulletin of Syphilis.
12. World Health Organization (2010) Progress report: Reproductive health essential medicines: achievements, lessons learnt and next steps.
13. GOIÁS (2014) Epidemiological Bulletin of Syphilis.
14. Gómez JJB, Appolinário MAO, Castro AJW, Marti J, Prates S, et al. (2010) Comparison of the collection of blood samples in prenatal screening, using the filter paper and venipuncture technique ELISA for the detection of syphilis, DST-J bras Doenças Sex Transm 22: 123-128.
15. Mbiolog. Princípio do Método Belo Horizonte.
16. BRASIL (2016) PPM: cattle herd reached a record of 215.2 million heads, but milk production drops 0.4%. IBGE.
17. BRASIL (2012) Epidemiological Bulletin of Syphilis 2005-2011.
18. Botelho CAO, Tomaz CAB, Cunha RV (2008) Prevalence of diseases screened in the pregnant woman in the state of Mato Grosso do Sul 2004-2007 protection program. Rev Patol Trop 37: 341-353.
19. BRASIL (2016) health tips: ministry of health. Federal government.
20. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, et al. (2016) Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. Pediatr Neonatol 57: 265-273.
21. Saab F, Tomaz C (2009) Syphilis prevalence in pregnant women who miscarried served by the maternity protection program - PPG Sergipe State, 2005 to 2007.
22. Dooley SW (2008) Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. MMWR Recomm Rep 57: 1-83.
23. BRAZIL (2008) Ministry of Health: Cardernos Primary Care Primary care.

Botelho et al., Transl Med (Sunnyvale) 2016, 6:4
DOI: 10.4172/2161-1025.1000184

Research Article — OMICS International

Syphilis and Miscarriage: A Study of 879,831 Pregnant Women in Brazil

Carlos Augusto de Oliveira Botelho[1*], **Benigno Alberto Moraes da Rocha**[2,3], **Carlos Augusto de Oliveira Botelho Júnior**[2], **Genato Renato Alvaro**[3], **Fernando Saab**[2], **Luciana de Oliveira Botelho**[2], **Luciana de Oliveira**[2] **and Rivaldo Venâncio Cunha**[1]

[1]*School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Mato Grosso do Sul, Brazil*

[2]*Faculdade União de Goyazes (FUG), Goiás, Brazil*

[3]*School of Nursing, State University of Goiás (UEG), Goiás, Brazil*

[4]*Oswaldo Cruz Foundation, Fiocruz, Mato Grosso do Sul, Brazil*

[*]**Corresponding author:** Carlos AO Botelho, School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Mato Grosso do Sul, Brazil, Tel: +556235069300; E-mail: carlosbotelho@fug.edu.br

Received date: September 26, 2016; **Accepted date:** October 12, 2016; **Published date:** October 18, 2016

Abstract

Objective: Syphilis is a predominantly sexually transmitted infectious disease caused by the bacterium *Treponema pallidum*. It may seriously complicate pregnancy and result in miscarriage.

Materials and Methods: A retrospective, ecological study including 879,831 pregnant women who underwent prenatal screening from 2003 to 2016 was performed in the state of Goiás, located in the Central-West region of Brazil, with a population estimated at 6.7 million.

Results: The main finding was a much higher prevalence of syphilis among those who reported miscarriage (1.28%) compared to those who did not report miscarriage (0.71%) ($p < 0.001$).

Conclusion: Participation in the study by pregnant women was very good. Of 1,308,411 pregnant women who were expected to participate, 879,831 were screened during this period, for a prevalence of 67.17%. Of 821,735 women selected for this study, 112,260 (13.66%) reported a miscarriage.

Keywords: Pregnant women; Prenatal screening test; Miscarriage; Disease surveillance; Dried blood spot on filter paper; Syphilis; Morbidity and mortality; Brazil

Introduction

Syphilis is a predominantly sexually transmitted infectious disease caused by the bacterium *Treponema pallidum*. If untreated, the disease may progress to stages that compromise the skin and internal organs, such as the heart, liver, and central nervous system [1].

Congenital syphilis is due to hematogenous dissemination of *Treponema pallidum* from untreated or inadequately treated pregnant women to their fetus, via the placenta. Transmission may occur at any stage of pregnancy and at any stage of the disease; the probability of transmission is 50% to 100% in primary and secondary syphilis, 40% in early latent syphilis, and 10% in late latent syphilis. Direct transmission may occur in the birth canal. In cases of transmission of congenital syphilis, about 40% may end in miscarriage, stillbirth, and perinatal death [2].

The elimination of congenital syphilis is a priority for Latin America and the Caribbean. The document "Strategy and Action Plan for the Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV and Congenital Syphilis, 2010," reaffirms the commitment of countries in the Americas to eliminate vertical transmission of both diseases by 2015. This commitment is in line with the "Initiative for Elimination" goals set by the Pan American Health Organization (PAHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF), which are the reduction of vertical HIV transmission rate to less than 2% and the incidence of congenital syphilis to less than 0.5 cases per 1,000 live births by 2015 [1].

The prevalence of syphilis in pregnant women is monitored by cross-sectional studies carried out both nationally and locally. The latest study was carried out in 2010-2011 with a sample of approximately 36,000 pregnant women distributed in the five Brazilian regions; the prevalence of syphilis in pregnant women was estimated at 0.85%. Women were screened with the venereal disease research laboratory (VDRL) test, and any positive titer was confirmed with the fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) test. The regional prevalence found in this study was as follows: 1.05% (North), 1.14% (Northeast), 0.73% (Southeast), 0.48% (South), and 1.20% (Central-West) [3].

From 1998 to June 2014, 104,853 cases of congenital syphilis in children under one year of age were reported to the Notifiable Diseases Information System (SINAN), with 48,015 (45.8%) in the Southeast, 32,884 (31.4%) in the Northeast, 8,959 (8.5%) in the South, 8,856 (8.4%) in the North, and 6,139 (5.9%) in the Central-West region. In 2013, 13,705 cases of congenital syphilis in children under one year of age were reported, most of which (43.1%) were in the Southeast, followed by the Northeast (32.2%), South (11.4%), North (7.8%), and Central-West (5.5%) regions [2].

In 2013, 74.8% of mothers of children with congenital syphilis underwent at least one prenatal screening test, 18.5% did not undergo any prenatal screening test, and 6.7% had missing/no information. In the same year, among those who underwent prenatal screening, 58.7% were diagnosed with syphilis during prenatal care, 27.8% at delivery/

Citation: Botelho CAO, Rocha BAM, Alvaro GR, Saab F, Botelho LO, et al. (2016) Syphilis and Miscarriage: A Study of 879,831 Pregnant Women in Brazil. Transl Med (Sunnyvale) 6: 184. doi:10.4172/2161-1025.1000184

curettage, 9.4% after delivery, 0.5% were not diagnosed, and 3.6% had no information. Moreover, in the group of pregnant women diagnosed with syphilis during pregnancy, 12.5% were not treated, 5.3% were treated adequately, and 71.5% were treated inadequately. Among the partners of women who underwent prenatal care, 18.2% were treated, 60.4% were not treated, and 21.4% had missing/no information (Table). From 2000 to 2013, the infant mortality rate (children under one year old) due to congenital syphilis was 1,241, with 536 (43.2%) in the Southeast (378 in the state of Rio de Janeiro, which represents 30.5% of Brazil), 422 (34.0%) in the Northeast, 126 (10.2%) in the North, 118 (9.5%) in the South, and 39 (3.1%) in the Central-West region [4,5].

Notification of syphilis in pregnancy as a sexually transmitted infection is compulsory due to its high prevalence rate and high rate of vertical transmission, ranging from 30 to 100% with inadequate or no treatment. All pregnant women clinically diagnosed with syphilis and/or non-treponemal serology reactive at any titer, whether performed prenatally or at birth or curettage, even in the absence of a positive treponemal test, are considered syphilis cases in pregnancy [6].

In the general population, about 12 million new cases of syphilis are diagnosed yearly in the world and at least half a million children are born with the congenital form of the disease. Moreover, mother-to-child syphilis causes another half a million stillbirths and miscarriages, and is a serious global public health problem, especially in developing countries [6].

Syphilis may seriously complicate pregnancy and result in miscarriage, stillbirth, nonimmune hydrops, intrauterine growth restriction and perinatal death, and serious sequelae in surviving infected children. Although the appropriate treatment of pregnant women often prevents such complications, the major obstacle has been the inability to identify infected women and get them to undergo treatment. Screening in the first quarter with nontreponemal tests such as rapid plasma reagin (RPR) or the VDRL test, together with confirmation of reactive individuals with treponemal tests, such as the FTA-ABS, is a cost-effective strategy. Those at risk should be tested again in the third quarter [7].

This study aimed to compare the prevalence of syphilis in pregnant women who reported miscarriages and to identify possible factors involved in the dynamics of disease progression.

Materials and Methods

This is an ecological, retrospective study including 879,831 participants, a historical series of pregnant women screened by the Protection Program for Pregnant Women (PEPG) in the state of Goiás, from 2003 to 2016.

The PEPG was created by the Brazilian Institute for Research, Education, and Diagnostics (IPED), Medical Office of Health, after the Ministry of Health implemented the Program for Humanization of Prenatal Care and Birth (PHPN) in the state of Mato Grosso do Sul in 2002 and in Goiás in 2003, together with the Association of Parents and Friends of Exceptional Children (APAE) of those two states.

The PEPG performs 13 basic prenatal tests that aim to diagnose Chagas disease, hepatitis B, hepatitis C, HTLV infection, rubella, HIV infection, syphilis, and toxoplasmosis, among others. A dried blood spots on filter paper is used as a biologic material in screening tests, and is a logistically useful tool.

Blood samples from pregnant women were obtained by finger-stick with disposable lancets and collected on filter paper (S&S 903), and held at room temperature until dried. In the laboratory, the dried blood samples were eluted from the filter paper, and specific antibodies (IgG and IgM) were qualitatively tested with anti-*Treponema pallidum* by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), according to the manufacturer's instructions (Mbiolog®, Brazil). The concentration of anti-*T. pallidum* is directly proportional to the intensity of color in the reaction [8].

Samples reactive in the ELISA test were confirmed by VDRL and FTA-ABS tests. The tests were carried out according to the manufacturer's instructions.

As the VDRL test may yield positive results in various diseases other than syphilis, such as lupus, liver disease, mononucleosis, leprosy, varicella, and rheumatoid arthritis, only titers >1:32 were deemed reliable for diagnosis. The test may also show false positive results in elderly people.

The VDRL test is usually positive between four and six weeks after infection. Titers usually begin to rise from one to two weeks after the appearance of a chancre.

Data analyses

Initial data scrubbing was thoroughly carried out and simple frequencies were calculated to identify duplications and typos. Duplicate data and any inconsistency in completing the collection cards were discarded, accounting for 15.14%.

The variables included age, trimester of pregnancy at sample collection, number of reported miscarriages, and type of delivery. The age variable was organized into five groups: 1 (≤ 14 years), 2 (15 to 19 years), 3 (20 to 29 years), 4 (30 to 39 years), and 5 (>40). The distribution of the global prevalence of syphilis by municipality in the state of Goiás, Brazil, was also determined.

The data were organized in Excel® spreadsheets and descriptive measures were calculated using the Epi Info software (version 6.4) and Epi Info 2000 (version 3.2.2). A disease prevalence map was designed using Tab Win 32 software, available from the Ministry of Health of Brazil. The odds ratio was also calculated as a measure of association between reported miscarriages and diagnosis of syphilis. A confidence interval of 95% and alpha of 0.05 were determined in all analyses.

Ethical Considerations

This study is a continuation of other projects carried out by the same author, namely, "Prevalence of screened diseases in the Program to Protect Pregnant Women in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, from 2004 to 2007," and "Syphilis in pregnancy: a study carried out with 879,831 pregnant women in Brazil," protocol No. 1046 "Letter of Approval" issued by the Ethics Committee for Research/CEP/UFMS.

Location of the Study

The study was carried out using the PEPG data for the state of Goiás, a state government partnership with the Institute for Diagnostics and Research (IDP), maintained by APAE-Goiania, a nonprofit advocacy group, and philanthropic and public service entity.

Citation: Botelho CAO, Rocha BAM, Alvaro GR, Saab F, Botelho LO, et al. (2016) Syphilis and Miscarriage: A Study of 879,831 Pregnant Women in Brazil. Transl Med (Sunnyvale) 6: 184. doi:10.4172/2161-1025.1000184

Results

The number of pregnant women expected to participate in the study was 1,308,411, calculated using a formula by EPSUS. (Qualification Program of Primary Health Care) From September 2003 to July 2016, 879,831 pregnant women were screened by the PEPG, an average of 67.17% during the period.

The PEPG in the state of Goiás, Brazil, screened 879,829 pregnant women; 821,785 (93.4%) were selected for the study after 58,044 (6.6%) were excluded due to inconsistent form completion. Of those in the study, 112,904 (13.7%) reported miscarriage.

During the study, approximately 67% of pregnant women underwent prenatal screening tests and 6,501 cases were confirmed by serological tests in the state of Goiás. The prevalence rate was about 0.80%; 700,953 reported no miscarriage, 90,617 reported one miscarriage, 16,322 reported two miscarriages, 3,716 reported three miscarriages, and 1,605 reported four or more miscarriages.

Characteristics	Declared abortion				p[4]
	Yes	%	No	%	
Syphilis Age (in years)	1443	1.28	5061	0.71	<0.001
<14	262	0.23	8727	1.23	<0.001
15 a 19	11655	10.32	172373	24.32	<0.001
20 a 29	62975	55.78	393222	55.47	0.051
30 a 39	33738	29.88	122200	17.24	<0.001
≥ 40	3630	3.22	8517	1.20	<0.001
Cesaria					
None	12368	10.95	80684	11.38	<0.001
1	19462	17.24	80171	11.31	<0.001
≥ 2	7507	6.65	23944	3.38	<0.001
Not reported	73567	65.16	524082	73.93	<0.001
Trimester of pregnancy diagnosis of syphilis					
1°	66753	59.12	391567	55.24	<0.001
2°	28457	25.20	174795	24.66	<0.001
3°	4222	3.74	25330	3.57	0.004
Not reported	13472	11.93	117189	16.53	<0.001
Total	112904	100	708881	100	

Table 1: Characteristics of pregnant women attended by PPG[1], referring to abortion statement, in the years from 2003[2] to 2016[3] in the state of Goiás - Brazil. Note: [1]Program to Protect Pregnant Women[2] from September 2003; [3]until July 2016; [4]Person of x^2 test.

The overall prevalence of syphilis in pregnant women was 0.80% (95% CI, 0.77–0.81); when calculated for the 246 municipalities in the state of Goiás, Brazil, this indicator in some towns was zero, but was above 1.56% in seven towns: Aragarças, Cidade de Goiás, Caldazinha, Mairipotaba, Turvelândia, Maurilândia, and Bom Jesus de Goiás (Figure 1).
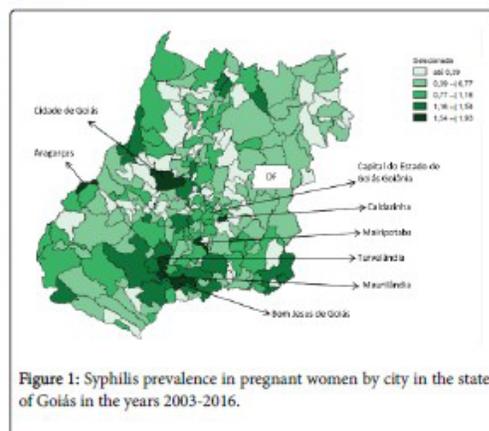
Figure 1: Syphilis prevalence in pregnant women by city in the state of Goiás in the years 2003-2016.

The reporting of miscarriages by pregnant women according to age was most common and statistically significant ($p < 0.05$) in women ≥ 30 years of age. With respect to the type of delivery and the trimester of pregnancy, no pattern was found, although all differences were significant. The main finding, however, was a much higher prevalence of syphilis among pregnant women who reported miscarriages (1.28%), compared to those who did not report miscarriages (0.71%) ($p < 0.001$) (Table 1).

	Syphilis					
Abortion per year	Yes	%	No	%	OR[2]	IC 95%
2003[3]	6	33.3	1340	16.7	2.48	0.93-6.63
2004	123	39	5764	16.1	3.33	2.65-4.18
2005	130	36	9922	16	2.96	2.38-3.67
2006	133	32.4	10901	16	2.51	2.03-3.09
2007	105	28.9	10005	14.6	2.32	1.85-2.92
2008	99	22.7	9048	13	1.96	1.56-2.46
2009	64	20.1	7373	12.5	1.76	1.33-2.31
2010	20	15.9	3603	13.2	1.24	0.76-1.99
2011	109	23.2	9636	13.4	1.95	1.57-2.41
2012	128	21.8	9587	12.9	1.88	1.54-2.29
2013	165	20.3	9255	12.3	1.81	1.52-2.16
2014	150	15.8	9428	12.3	1.34	1.12-1.60
2015	146	16	10107	12.9	1.28	1.07-1.53
2016[4]	65	15.4	5292	13.4	1.18	0.91-1.54

Table 2: Association of abortions and diagnosis of syphilis in pregnant women screened by PPG[1] during the years 2003-2016 in the state of

Goiás-Brazil. Note: [1]Program to Protect Pregnant Women; [2]Odds Ratio; [3]From September 2003; [4]Until July 2016.

The prevalence of syphilis was also compared with the report of miscarriages per year, and a significant annual increase was observed, with the rate of women who reported miscarriage showing a downward trend (Figure 2). The odds ratio (OR) was statistically significant ($p < 0.05$) between reported miscarriage and diagnosis of syphilis in almost all years. This association, however, decreased over time (Table 2).
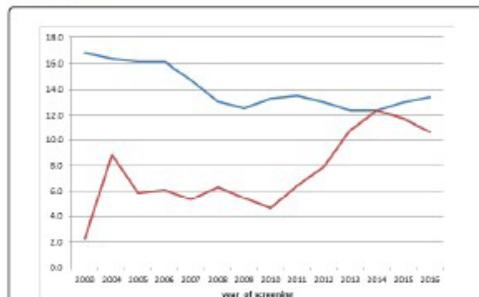
Figure 2: The frequency of abortion statement, among pregnant women with confirmed syphilis in%, and the prevalence of syphilis in pregnant women screened by PPG[1] over the years 2003[2]-2016[3], state of Goiás - Brazil. Note: [1]Program to Protect Pregnant [2]from September 2003; [3]until July 2016.

Discussion

In Brazil, the Ministry of Health recommends that prenatal care be started immediately after the diagnosis of pregnancy. Pregnant women are instructed to have at least six appointments with a health service: one in the first trimester of pregnancy, two in the second trimester, and three in the third trimester. The screening tests for several diseases, including syphilis [9,10], are carried out at the first appointment, consequently leading to more diagnoses in the first trimester. According to Saab et al., syphilis is a major challenge to public health and is responsible for a large number of miscarriages [10,11].

The number of pregnant women who participated in this study was calculated according to the formula used by the EPSUS (Qualification Program of Primary Health Care), and slightly differs from the number of live births.

The goal of eliminating and controlling congenital syphilis by 2015, proposed both by the World Health Organization and the Ministry of Health of Brazil, is far from being achieved, and underreporting is a major obstacle [1,12].

According to the Epidemiological Bulletin published by the Ministry of Health, the prevalence of syphilis in pregnant women was estimated at 0.85% (positive reaction at any VDRL titer, confirmed by FTA-ABS). The regional prevalence found in this study was 1.05% (North), 1.14% (Northeast), 0.73% (Southeast), 0.48% (South), and 1.20% (Central-West) [3].

This study showed that the municipalities of Aragarças, Cidade de Goiás, Caldazinha, Mairipotaba, Turvelândia, Maurilândia, and Bom Jesus de Goiás, had the highest prevalence, above 1.56%.

Based on other studies, the chance of miscarriage increases with age; natural fertility and pregnancy rates decline, and the rate of intrauterine insemination also declines [13,14].

In women aged over 40 years, aneuploidy is common, miscarriage rates increase from two to three times, and implantation rates after in vitro fertilization decrease significantly [15-17].

The association between congenital syphilis and miscarriage was found in a study carried out by Carvalho, Isaiane da Silva e Brito, and Rosineide Santana [18].

This study showed that the prevalence of syphilis in pregnant women increased in the state of Goiás, although the association with miscarriage has decreased since the PEPG was implemented in this state. The data found in this study confirmed that syphilis does not only affect specific groups at risk, and that prevention should be of paramount importance for the general population [13].

The prevalence rates and incidence of congenital syphilis were higher than those reported by the World Health Organization, at one case per 1,000 live births [18].

Conclusion

The PEPG is a program of utmost importance to the populations of large cities, small towns, indigenous people, and *quilombolas* in Brazil, since ethnic, epidemiologic, and individual differences are present not only between regions but also from state to state. The program investigates the prevalence of epidemiologic, clinical and laboratory aspects when infection is observed in the region, and directs public health services according to the percentage requiring coverage. This standardization aims to systematize data and information that can be used to help control and prevent new infections. In practice, the ongoing work developed by the PEPG has been extremely important.

References

1. Arnaldo (2008) congenital syphilis and syphilis in pregnancy. Rev Public Health 42: 768-72.
2. Pereira GFM (2015) Epidemiological Bulletin of Syphilis – 2015, Brazil.
3. Pereira GFM (2012) Epidemiological Bulletin Syphilis-2012, Brazil.
4. Filho AMS (2012) Attention to low risk prenatal.
5. Magalhaes DMS, Kawaguchi IAL, Adriano DIAS, Calderon IMP (2013) Maternal and congenital syphilis: still a challenge. Cad Saúde Pública 29: 1109-1120.
6. Lima LHM, Gurgel MFC, Moreira-Silva SF (2006) Evaluation of congenital syphilis in the state of Espirito Santo. DST j. bras. fri diseases. transm 18: 113-116.
7. Genç M, Ledger WJ (2000) Syphilis in pregnancy. Sex Transm Inf 76: 73-79.
8. Mbiolog (2016) Principle Method Belo Horizonte.
9. Ministery of Health (2016)Prenatal -Women's Health Subcoordenação.
10. Saab F (2016) Syphilis prevalence in pregnant women who miscarried served by the maternity protection program - PPG Sergipe State, 2005 to 2007.
11. World Health Organization (2014) Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis, Geneva.

12. Campos AL, Araújo MA, Melo SP, Gonçalves MLC (2010) Epidemiology of gestational syphilis in Fortaleza. Cad Saude Publica 26: 1747-1755.
13. Magalhães DMS, Kawaguchi IAL, Dias A, Calderon IMP (2013) Maternal and congenital syphilis: still a challenge. Cad Public Health 29: 1109-1120.
14. Abreu LG, Santana LF, Navarro PAAS, Reis RM, Ferriani RA, et al (2006) The pregnancy rate in women undergoing assisted reproductive techniques is less from 30 years. Rev Bras Gynecol Obstet 28: 32-37.
15. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, et al. (2003) Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. Fertil Steril 79: 482-488.
16. Toner JP, Flood JT (1993) Fertility after the age of 40. Obstet Gynecol Clin North Am 20: 261-272.
17. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, et al. (2005) Fertility and ageing. Hum Reprod Update 11: 261-276.
18. World Health Organization (1993) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, ICD-10.

DISCUSSÃO

O último estudo sobre a prevalência de sífilis entre gestantes no Brasil foi realizado como uma coorte nacional de base hospitalar, realizada de 2011 a 2012, por Domingues ET AL, em 2014. Com uma amostra de 23.894 mulheres, segundo região de residência. Para a região Centro-Oeste, a prevalência encontrada naquele estudo foi de 1,02% (DOMINGUES, SOUZA, LEAL, 2014). No estado de Mato Grosso do Sul Encontrou prevalência de 2,69% também na região Centro-Oeste, (BOTELHO, TOMAZ, CUNHA, BOTELHO M. A. O, BOTELHO L. O, ASSIS 2007). Sendo que em Goiás no presente estudo tivemos a prevalência de 0,80%. E está próximo do resultado médio da pesquisa para o país como um todo (SAAB, TOMAZ, 2014).

No período aqui estudado, eram esperados pelo Ministério da Saúde 1.308.411 mulheres grávidas no estado de Goiás, sendo que o programa foi implantado gradativamente por regiões, iniciou-se já no final de 2003, nesse ano ficando com uma baixa cobertura, sendo um programa publico, deve-se também considerar as pacientes particulares e de convênios, chegando a 25%; 879.871 (67,17%) participaram do PEPG, tido como excelente.

Os resultados obtidos no presente estudo demonstram uma clara tendência de aumento da prevalência da sífilis na população estudada. Anteriormente em Oito anos foram notificadas 3507 gestantes com sífilis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no estado de Goiás, o que representa uma média anual de aproximadamente 438 notificações por ano. O presente estudo permitiu detectar um número mais elevado de casos de sífilis entre as mulheres grávidas, acima da prevalência captada pelo sistema de vigilância do estado de Goiás. Segundo Botelho (2008), a triagem no pré-natal e o acompanhamento da criança após o nascimento são estratégias que podem contribuir para a diminuição da prevalência de agravos e complicações ao longo do tempo, reduzindo a morbimortalidade materno-infantil (BRASIL, 2016).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que o acompanhamento médico do pré- natal seja iniciado imediatamente após o diagnóstico da gravidez. As gestantes e os serviços de saúde são orientados a realizar no mínimo seis consultas, sendo uma no primeiro trimestre da gravidez, duas no segundo e três no terceiro. Quando da primeira consulta são realizados os exames de triagem de diversas doenças, entre elas a sífilis (NITRINE, BRASIL, 1988), levando consequentemente a um maior número de diagnósticos no primeiro trimestre. Segundo Saab (2014), a sífilis é um dos maiores desafios para a saúde pública e responsável por uma grande quantidade de abortos (GOIÁS, 2012).

O CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dos EUA, recomenda que todas as pessoas com diagnóstico de DST, em especial a infecção pelo HIV, sífilis e gonorreia,

sejam atendidos pela rede de serviços de saúde de forma o mais precoce possível. Tal recomendação é extensiva para os parceiros sexuais desses pacientes, única maneira de interromper a cadeia de transmissão dessas doenças (CDC 2008). Segundo Pinto ET AL, o aumento marcante na prevalência da sífilis, observado por médicos e agentes de saúde pública na última década, tem renovado o interesse pelo assunto (GOIÁS, 2012), o que pode facilitar a intensificação de ações com o objetivo de reduzir os danos causados por essas enfermidades.

Segundo o próprio Ministério da Saúde, de 2011 a 2015 houve um aumento da prevalência da sífilis em todo o território nacional. Da mesma forma, também tem sido observado um progressivo aumento na taxa de incidência de sífilis congênita: em 2004, a taxa era de 1,7 casos para cada 1.000 nascidos vivos, e em 2013 subiu para 4,7. Em 2013, no país, as maiores proporções de casos de sífilis congênita ocorreram em crianças cujas mães tinham entre 20 e 29 anos de idade (50,2%). Nosso estudo obteve resultados diferentes em Goiás, onde essa frequência foi maior nas gestantes com idade de 30 a 39 anos.

A frequência de HIV foi oito vezes maior nas gestantes com sífilis, quando comparado às que não tem diagnostico da infecção confirmada ($p<0,001$) (Tabela 2 do Artigo II). Esse achado deve servir de alerta para as autoridades de saúde, que deveriam desenvolver ações dirigidas para esse grupo de pessoas mais vulneráveis às DST.

Apesar de possuir agente etiológico bem definido, formas de transmissão conhecidas e tratamento com excelentes índices de cura, a incidência da doença continua elevada. As razões para a persistência da alta incidência deve ser objeto de estudos continuados, por meio dos quais poderão ser identificadas possíveis falhas na aplicação dos protocolos de vigilância, assistência e prevenção da doença (MARCUS, KOLLAN, BREMER, HAMOUDA, 2005).

Quanto ao diagnóstico da sífilis em uma mulher grávida, é considerado o mais tardio, se realizada no 2º e 3º trimestres. Neste período, os efeitos deletérios já podem ter ocorrido para o feto, devido ao treponemia materna mais elevada. (LOUREIRO, 2012)

CONCLUSÃO

Apesar de possuir agente etiológico bem definido, formas de transmissão conhecidas e tratamento com excelentes índices de cura, a incidência da doença continua elevada;

As razões para a persistência da alta incidência deve ser objeto de estudos continuados, por meio dos quais poderão ser identificadas possíveis falhas na aplicação dos protocolos de vigilância, assistência e prevenção da doença;

Observando que o PEPG é um programa de extrema importância para as populações de pequenas cidades, população indígena, quilombolas.

REFERÊNCIAS

AVELLEIRA, J. C. R., BOTTINO, G. **Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle.** *An. Bras. Dermatol.* [online]. 2006, vol.81, n.2 [cited 2016-08-31], pp.111-126. disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962006000200002, , Acessado em: 31 de agosto de 2016.

AZULAY, MM, Azulay DR. **Treponematoses**. In: Azulay e Azulay. Dermatologia. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 240-51.

BELDA JUNIOR, W.; SHIRATSU, R. e PINTO, V. **Abordagem nas doenças sexualmente transmissíveis**. *An. Bras. Dermatol.* [online]. 2009, vol.84, n.2 [cited 2016- 10-22], pp.151-159. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365- 05962009000200008&script=sci_arttext, 05962009000200008&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 19 de setembro de 2016. ISSN 1806-4841. http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962009000200008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Sífilis 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. disponível em: http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/boletim- epidemiologico-de-sifilis-2015 Acessado em: 10 de agosto , 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Controle da Sífilis Congênita**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_congenita_preliminar.pdf, Acessado em: 03 de setembro de 2016. 2005. p. 7-53.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis.** Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_controle_das_dst.pdf, Acessado em: 03 de setembro de 2016.3. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 1999. p. 44-54.

BRASIL. Ministério da Saúde. - **Manual técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas** – Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. 2005, Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pre-natal_puerperio_atencao_humanizada.pdf, Acessado em: 12 de setembro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Controle da Sífilis Congênita**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005. p. 7-53. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_sifilis_bolso.pdf, Acessado em: 23 de setembro de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde, SAS, **Cadernos de Atenção Básica** Cadernos de Atenção básica, Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf , Acessado em: 26 de agosto de 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. SVS, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, **Portal Sobre AIDS, Doenças Sexualmente Transmissíveis e Hepatites Virais** Disponível em: http://www.aids.gov.br/pagina/sifilis Acessado em: 29 de agosto de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 542 de 22 de dezembro de 1986**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 1986; 24 dez.

BRASIL, Presidência da República, **Decreto nº 4.264, de 2002**, Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Historicos/DPL/DPL2784.htm, Acessado em: 12 de setembro de 2016.

BOTELHO, C. A. O., TOMAZ C. A. B., Cunha RV, BOTELHO M. A. O., BOTELHO L. Oliveira, ASSIS D. Moura, ET al. **Relevância dos Agravos Triados no Programa de Proteção à Aestante do Estado de Mato Grosso do Sul de 2004 a 2007**. *Rev Patol Trop.* 2008;37(4):341-53. Disponível em: http://repositorio.unb.br/handle/10482/3814, Acessado em: 03 de setembro de 2016.

CDC Centers for disease control and prevention. **Sexually transmitted disease surveillance 2004**. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Diseases Control and Prevention; 2005. Disponível em: http://www.cdc.gov/std/stats04/ . Acessado em: 03 de setembro de 2016.

CDC, Centers for disease control and prevention. **Sexually transmitted disease surveillance 2004**. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Diseases Control and Prevention, Increase in Incidence of Congenital Syphilis — United States, 2012–2014 MMWR November 13, 2015, Disponível em: http://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-syphilis.htm, Acessado em: 29 de agosto de 2016.

CDC, **Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection.** MMWR Recomm Rep. 2008 Nov 7;57(RR-9):1- 83; quiz CE1-4. August 24, 2016. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987617. Acessado em: 29 de agosto de 2016.

CROFT, AC, D. AV, TERZULLI SL. **Update on the antibacterial resistance crisis**. Med Sci Monit. 2007;13(6):RA 103-118. Disponível em: http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/484375, Acessado em: 20 de agosto de 2016.

CZERESNIA, D. **Do contágio à transmissão: uma mudança na estrutura perceptiva de apreensão da epidemia**. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 4, n. 1, p. 75-94, mar/jun. 1997. Disponível em: http://bases.bireme.br/cgi- bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=207699&indexSearch=ID, Acessado em: 16 de agosto de 2016.

DAL FABBRO, M. M. F. J.; CUNHA, R. V. da; BÓIA, M. N., PORTELA, P.; BOTELHO, C. A. O.; FREITAS, G. M. B.; SOARES, J.; FERRI, J. ;LUOION, J. **Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41(2):148-151, mar-abr, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41n2/a03v41n2, Acessado em: 16 de agosto de 2016.

DILLEY, JW, KLAUSNER JD, McFARLAND W, KELLOGG TA, KOHN R, WONG W, et al.

Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men – San Francisco and Los Angeles, California. 1998- 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:575-8. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241298, Acessado em: 16 de agosto de 2016.

DOMINGUES, R. M. S. M.; SOUZA JR, P. R. B.; LEAL, M. C.**; Prevalência de sífilis na gestação e testagem pré-natal: Estudo Nascer no Brasil**; Rev Saúde Pública; 48(5):766-774, 2014. Disponível em: file:///C:/Users/eumesmo/Downloads/86917- 122834-1-PB.pdf, Acessado em: 10 de setembro de 2016.

FERREIRA, L. A. P.; RAMOS, F. R.; ASSMANN, S. **O encontro de Fracastoro com Descartes: reflexão sobre a temporalidade do método. Texto contexto - enferm**. 19 (1): 168-175, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/tce/v19n1/v19n1a20. Acessado em: 10 de setembro de 2016.

FERREIRA, L. A. **O conceito de contágio de Girolamo Fracastoro nas teses sobre sífilis e tuberculose**, Repositório UFSC. Florianópolis, SC. 2008. Disponível em: http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/91460, Acessado em: 10 de setembro de 2016.

FERREIRA MVC, PAES VR, L. **A. Penicilina: oitenta anos**. Rev Med (São Paulo). 2008 out.-dez.;87(4):272-6. Disponível em: www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/59091/62077, Acessado em: 03 de setembro de 2016.

FIOCRUZ, Fale com a Fiocruz, Disponível em: http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=7&infoid=811, Acessado em: 03 de setembro de 2016.

FLEMING A. **On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B.influenzae**. Br J Exp Path 1929; 10:226-36. Disponível em: http://www.jstor.org/stable/4452419?seq=1#page_scan_tab_contents. Acesso em: 14 agosto 2016.

FRENCH P. **Syphilis.** BMJ. 2007;335(7585):143-7. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235095, Acesso em: 16 agosto 2016.

GENSINIA, G. F., YACOUUB, M., CONTIA, A. A. **The concept of quarantine in history**: from plague to SARS. Journal of Infection, v. 49, p. 257–61, 2004. Disponível em: http://www.birdflubook.org/resources/0Gensini257.pdf, Acessado em: 26 de agosto de 2016.

GOH BT. **Syphilis in adult. Sex Transm Infect**. 2005;81: 448-52. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16326843, Acessado em: 28 de agosto de 2016.

GRUMACH, A.S.; FERRONI, N.R, **The Role of Penicillin in Modern Medicine, DST – J bras Doenças Sex Transm** 18(1):7-13, 2006, Disponível em: http://www.dst.uff.br//revista18-1-2006/2.pdf, Acessado em: 03 de setembro de 2016.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/cartografia/default_territ_area.shtm, Acessado em: 12 de setembro de 2016.

IBGE/DPE/Departamento de População e Indicadores Sociais. Divisão de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeto UNFPA/BRASIL (BRA/98/P08) - **Sistema Integrado de Projeções e Estimativas Populacionais e Indicadores Sócio- demográficos.** Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/publicacao_U NFPA.pdf, Acessado em: 12 de setembro de 2016.

IOMMI ECHEVERRÍA, V.. **Girolamo Fracastoro and the invention of syphilis**. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.17, n.4, Oct.-Dec. 2010.Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v17n4/en_02.pdf, Acesso em: 14 agosto 2016.

IPEA - IdPEA. **Objetivos de Desenvolvimento do Milênio: Relatório Nacional de Acompanhamento** In: (SPI/MP) SdPeIE, editor. 2014: Brasília; 2014. p. 208. Disponível em: http://www.pnud.org.br/Docs/5_RelatorioNacionalAcompanhamentoODM.pdf, Acessado em: 29 de agosto de 2016.

LOREIRO, M. D. R.; CUNHA, R. V. ; IVO, M. L. , PONTES, E. R. J. C.; DAL FABBRO, M. M. F. J. ; FERREIRA JR, M. A.. **SYPHILIS IN PREGNANCIES AND VERTICAL TRANSMISSION AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM,** Jornal Of Nursing UFPE on line, Vol. 6, N12; 2012. Disponível em: file:///C:/Users/eumesmo/Downloads/3789-32972-1- PB.pdf, Acessado em: 31 de agosto de 2016.

MARCUS U, KOLLAN C, BREMER V, HAMOUDA O. **Relation between the HIV and the re-emerging syphilis epidemic among MSM in Germany**: an analisis based on anonymous surveillance data. Sex Transm Dis. 2005;81:456-7. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16326845 Acessado em: 19 de setembro de 2016.

MGNONE CS, PASSEY ME, ANANG J, PETER W, LUPIWA T, RUSSELL DM, et al. **Human immunodeficiency virus and other sexually transmitted diseases in two major cities in Papua New Guinea**. Sex Transm Dis. 2002;29:265-70. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000231&pid=S0365- 05962006000200008&lng=pt, Acessado em: 21 de setembro de 2016.

OLIVEIRA EC. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS–UDST. III SIMPÓSIO NACIONAL DO PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE. 14 a 16 de abril de 2005 - GOIÂNIA, GO.

PARANÁ, Secretaria da Saúde, site. disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=50, Acessado em: 31 de agosto de 2016.

PELLEGRINI, F. Carmina: **introduzione, versione e note a cura di Francesco Pellegrini**. Verona: Edizione Di Vita Veronese, 1954. Disponível em: https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/91460/259187.pdf?...1, Acessado em: 19 de setembro de 2016.

PELLEGRINI, F. **Fracastoro: studi e memorie nel IV centenario**. Verona: Degli Istituti Ospitalieri; 1953. ott. p. 7-26.

PELLEGRINI, F. Fracastoro. Trieste: Zigiotti Editore; 1948. 186 p. (Monografia; n. 3).

PESAPANE, F., MARCELLI, S., NAZZARO, G., **Hieronymi Fracastorii: the Italian scientist who described the “French disease”*** An Bras Dermatol. 2015;90(5):684-6., Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abd/v90n5/0365-0596-abd-90-05-0684.pdf, Acessado em: 19 de setembro de 2016.

ROCKWELL, DH, YOBS AR, Moore MB Jr. **The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation.** Arch Intern Med. 1964;114:792-8.

SAAB, F, TOMAZ C. **Prevalencia de sífilis en mjeres gestantes atendidas por el Programa de Protección a la Gestante (PEPG) y reporte de aborto en el Estado de Sergipe, Brasil.** Rev Univ Ind Santander SAlud. 2014; 48(1) 214-220. **DOI:** http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v48n2-2016006. Disponível em: http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/5508/5950, Acessado em: 06 de setembro de 2016.

SANCHEZ, MR. **Syphilis. In: Fitzpatrick’s Dermalotogy in general medicine**. 6. ed. USA: McGraw Hill; 2003. p. 2163-88.

SARACENI V. **A sífilis, a gravidez e a sífilis congênita.** Texto extraído da Tese de Doutorado intitulada “Avaliação da Efetividade das Campanhas para Eliminação da Sífilis Congênita, Município do Rio de Janeiro,1990 e 2000”, apresentada e aprovada na ENSP –FIOCRUZ em 29/03/2005, modificado pela autora Valéria Saraceni. Disponível em: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/123737/DLFE- 1816.pdf/vig_sifilis_e_gravidez.pdf, Acessado em: 19 de setembro de 2016.

SELVIN, M. **Changing medical and societal attitudes toward sexually transmitted diseases: a historical overview.** In: Sexually transmitted diseases. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 1984. Parte 1, capítulo 1.

SINGH, AE, ROMANOWSKI B. **Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features**. Clin Microbiol Rev. 1999;12:187-209. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194456, Acessado em: 11 de setembro de 2016.

SPINA GS. **Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal**. Rev Med (São Paulo). 2008;87(2):128-41. Disponível em: http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/viewFile/59069/62055, Acessado em: 15 de setembro de 2016.

USA, CIA, Central Inteligency Agency, Disponível em: https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/br.html, Acessado em: 12 de setembro de 2016.

ZETOLA NM, KLAUSSNER JD. **Syphilis and HIV infection: an update.** Clin Infect Dis. 2007 May 1;44(9):1222-8. Epub 2007 Mar 14. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407043, Acessado em: 03 de Setembro de 2016.

ANEXOS

a. Carta de Aprovação

b. Termo de Compromisso

c. Cartão de Coleta de Sangue

ANEXO A

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS

Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1046 do Pesquisador Carlos Augusto de Oliveira Botelho intitulado "Prevalência das doenças triadas no Programa de proteção a gestante do Estado de Mato Grosso do Sul", foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 20 de dezembro de 2007, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Odair Pimentel Martins
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 20 de dezembro de 2007.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187

ANEXO B

APAE – ASSOCIAÇÃO DE PAES E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE GOIÃNIA- GO

IDP - INSTITUTO DE DIAGNÓSTICOS E PESQUISAS

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: **"SÍFILIS - GRAVIDEZ: ESTUDO DE REALIZADO EM 879.831 GESTANTES DE 2003 A 2016 NO PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE DO ESTADO DE GOIÁS, PREVALÊNCIA E ABORTAMENTOS"**

Pesquisador Responsável: ***Carlos Augusto de Oliveira Botelho, biólogo, CRBio 26.164/01D, casado, RG 938.246, SSP-GO, CPF 218 829 401-72, residente a Rua São Vicente 353, jardim São Bento, Campo Grande MS.***

Pesquisadora Responsável: **Rivaldo Venâncio da Cunha** ***,Graduado em Medicina, Mestre Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz, RJ, (1993), Doutor Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz, RJ, (1997), e Pós-doutorado em Medicina Tropical com ênfase no estudo das doenças causadas por vírus pela Fundação Oswaldo Cruz, RJ, (2007), (Orientador)***

Como pesquisadores acima qualificados comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes do ***Instituto de Diagnósticos e Pesquisas da APAE G o i â n i a G O*** , que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS, APAE DE Goiânia GO, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o

anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande, (MS) 03/dezembro/ 2015

______________________________	______________________________
Carlos Augusto de Oliveira Botelho	Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha

ANEXO C

Nº

GESTANTE

Nº

PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE

PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE

PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO

Fui devidamente esclarecida da importância de saber dos resultados dos meus exames e/ou do benefício de iniciar ou dar continuidade do tratamento prescrito. Caso qualquer uma das patologias triadas (inclusive HIV), tenham resultado alterado, autorizo que seja feito a busca ativa com visita domiciliar, por telefone ou qualquer outro meio de comunicação necessária para confirmação e acompanhamento, e também do recém nascido após o parto.

Autorizo a Realização dos Exames do Programa de Proteção a Gestante de MS (inclusive HIV)

Assinatura.. RG:..

CARLOS AUGUSTO DE OLIVEIRA BOTELHO - Doutor em Saúde e Desenvolvimento do Centro Oeste pela UFMS, com formação em Ciências Biológicas pela UNIC e especializações em Biologia Celular e Morfologia na UNIFESP e Mestrado em Ciências da Saúde na UNB. Com vasta experiência na área de Saúde Coletiva, especialmente em temas como pré-natal, doença de Chagas, triagem neonatal, espectrometria de massa, sífilis, HIV e transmissão vertical. Atualmente é Reitor do Centro Universitário UniGoyazes em Trindade-GO.